N°46 - AVRIL 2013

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semper LUXEMBOURG

DOSSIER Pneumo

EXPERT DU MOIS

Dr de la Barrière

MEETING Cancer du poumon: chercheurs et praticiens

HISTOIRE Les cigares du Grand-Duc

FINANCE Skype, drôle d'opérateur

ÉVASION Séjours étonnants

PROTELOS®
Ranelate de strontium

SERVIER

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

A gagner: 1 nuitée pour 2 personnes à l'Hôtel des Bains à Robertville (Belgique), accès au spa, petit déjeuner compris.

DENOMINATION DU MEDICAMENT BELLINA 0,03mg/ 2 mg, comprimé pelliculé **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un comprimé pelliculé contient : 0,030 mg Ethinylestradiol et 2,000 mg Acétate de chlormadinone **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Contraception hormonale orale. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Mode d'emploi des comprimés pelliculés : Un comprimé doit être pris chaque jour à peu près au même moment, (de préférence le soir) pendant 21 jours consécutifs, avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette. Les règles apparaissent dans les 2 à 4 jours suivant la prise du dernier comprimé. Après l'arrêt de 7 jours, le traitement est poursuivi en entamant la plaquette suivante de BELLINA, que les règles soient ou non terminées. Les comprimés doivent être sortis du blister en face du jour de la semaine indiquée sur la plaquette correspondant à la prise et doivent être avalés, éventuellement avec un peu d'eau. Les comprimés sont pris quotidiennement en suivant le sens des flèches. Modalités d'instauration du traitement : **Absence de contraception hormonale antérieure (au cours du mois précédent) :** La prise du premier comprimé doit commencer le premier jour du cycle naturel de la femme, c'est à dire le premier jour des règles. Si le comprimé est bien pris le premier jour des règles, l'efficacité contraceptive commence dès le premier jour de prise et est maintenue pendant l'arrêt de 7 jours. La prise du premier comprimé peut également commencer entre le 2ème et le 5ème jour des règles, que les règles aient cessé ou non. Dans ce cas, une méthode contraceptive mécanique complémentaire est nécessaire pendant les 7 premiers jours. Au-delà du 5ème jour du cycle, la femme doit attendre les prochaines règles pour démarrer la contraception sous BELLINA. **Relais d'une autre contraception hormonale :** *Relais d'un contraceptif hormonal combiné :* La femme doit prendre le premier comprimé de BELLINA le premier jour qui suit l'intervalle habituel sans comprimé, ou à la place du comprimé placebo du précédent contraceptif. *Relais d'un contraceptif par progestatif seul :* Le premier comprimé de BELLINA doit être pris le lendemain de l'arrêt de la pilule progestative. Durant les 7 premiers jours, une méthode de contraception mécanique complémentaire doit être utilisée. *Relais d'un contraceptif hormonal injectable ou un implant :* L'administration de BELLINA peut commencer le jour du retrait de l'implant, ou le jour prévu pour l'injection suivante s'il s'agit d'une forme injectable. Cependant, durant les 7 premiers jours, il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire. **Après une interruption de grossesse (fausse couche ou avortement) au cours du premier trimestre de grossesse :** Après une interruption de grossesse au cours du premier trimestre de grossesse, la prise de BELLINA peut commencer immédiatement. Dans ce cas, aucune méthode contraceptive complémentaire n'est nécessaire. **Après un accouchement ou une interruption de grossesse (fausse couche ou avortement) au cours du 2ème trimestre de grossesse :** Les femmes qui n'allaitent pas peuvent commencer la contraception entre 21 et 28 jours après l'accouchement. Dans ce cas, aucune méthode contraceptive mécanique complémentaire n'est nécessaire. Si la contraception débute au-delà de 28 jours après l'accouchement, une contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours est nécessaire. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence d'une grossesse ou d'attendre les premières règles avant de commencer la contraception. **Allaitement :** BELLINA ne doit pas être pris au cours de l'allaitement. **Après l'arrêt de BELLINA :** Après l'arrêt de BELLINA, le premier cycle peut être allongé d'environ 1 semaine. **Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés** Si l'oubli d'un comprimé est constaté **dans les 12 heures,** aucune autre méthode contraceptive n'est nécessaire. La femme doit prendre le comprimé oublié dès qu'elle constate cet oubli et prendre les comprimés suivants comme d'habitude. Si l'oubli est **supérieur à 12 heures,** l'efficacité de la contraception peut être réduite. Vous devez dans ce cas tenir compte des 2 règles de base suivantes pour choisir la conduite à tenir : 1. la prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours, 2. 7 jours de prises ininterrompues sont nécessaires pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Le dernier comprimé oublié devra être pris immédiatement, même si cela implique la prise de 2 comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Une contraception mécanique complémentaire (par exemple, préservatifs) est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants. Si les comprimés oubliés correspondent à la première semaine du cycle et si un rapport sexuel a eu lieu dans les 7 jours qui précèdent l'oubli des comprimés (incluant l'intervalle libre), il existe un risque de grossesse. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche de la fin de la plaquette. S'il reste sur la plaquette de BELLINA moins de 7 comprimés, la plaquette suivante doit être commencée dès la fin de la plaquette en cours, c'est à dire sans interruption de prise entre les plaquettes. Dans ce cas, les règles n'apparaîtront probablement que lors du cycle suivant : cependant quelques saignements pourront survenir pendant la prise de comprimés. Si, après la fin de la seconde plaquette, les règles n'apparaissent pas, un test de grossesse doit être effectué. **Conduite à tenir en cas de vomissement ou de diarrhées** Si des vomissements ou diarrhées se produisent dans les 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, il est possible que son absorption ne soit pas complète et que l'effet contraceptif ne soit plus assuré. Dans ce cas, se reporter au paragraphe ci-dessus « Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés ». La prise de BELLINA devra continuer. **Comment retarder les hémorragies de privation :** Pour retarder l'hémorragie de privation, la femme doit commencer une nouvelle plaquette sans intervalle libre de 7 jours. Ce décalage des règles peut être maintenu aussi longtemps que la femme le souhaite, jusqu'à la fin de la seconde plaquette. Pendant cette période, des spottings ou des saignements irréguliers peuvent survenir. La prise régulière de BELLINA est alors reprise après un intervalle libre de 7 jours. Pour décaler les hémorragies de privation à un autre jour de la semaine, la femme peut raccourcir l'intervalle libre du nombre de jours qu'elle souhaite. Plus l'intervalle est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation est important, avec l'éventualité de spottings et de saignements irréguliers. **CONTRE-INDICATIONS** Une contraception orale combinée (COC) ne devra pas être utilisée si la femme est atteinte de l'une des pathologies suivantes. BELLINA devra être interrompu immédiatement si l'un de ces troubles apparaît au cours de son utilisation :

* thromboses veineuses ou artérielles ou antécédents (par ex. thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, AVC accident vasculaire cérébral)
* prodromes ou premiers signes de thromboses, thrombophlébites ou symptômes emboliques (par ex. attaque ischémique, angine de poitrine)
* opérations chirurgicales planifiées (au moins 4 semaines à l'avance) et pendant la période d'immobilisation, par exemple après un accident (notamment plâtre)
* Diabète sucré avec complications vasculaires
* diabète déséquilibré
* hypertension artérielle non contrôlée ou augmentation significative et constante de la pression (valeurs constamment > 90/140 mm Hg)
* prédispositions héréditaires ou acquises à la thrombose veineuse ou artérielle telles que : résistance à la protéine C activée [APC], hyper-homocystéinémie, déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, anticorps anti-phospholipides (anticorps anti cardiolipine, anticoagulants lupiques)
* hépatite, ictère, anomalies de la fonction hépatique, tant que les tests fonctionnels hépatiques ne se sont pas normalisés
* prurit généralisé, cholestase, en particulier lors d'une précédente grossesse ou d'un traitement antérieur par œstrogènes
* maladie de Dubin-Johnson, maladie de Rotor, troubles du flux biliaire
* tumeurs hépatiques ou antécédents
* douleur épigastrique aiguë, hypertrophie du foie ou symptômes d'hémorragie intra-abdominale
* première apparition ou réapparition de porphyrie (les trois formes, en particulier la porphyrie acquise)
* tumeurs malignes hormono-dépendantes connues ou présumées (de l'utérus ou des seins)
* troubles graves du métabolisme lipidique
* pancréatite ou antécédent de pancréatite, si associée à une hypertriglycéridémie sévère
* symptômes primaires de maux de tête migraineux ou apparition plus fréquente de maux de tête exceptionnellement aigus : migraine accompagnée de troubles de la sensation, de la perception ou du mouvement (migraine accompagnée)
* troubles sensoriels aigus, notamment troubles de la vue ou de l'audition
* troubles moteurs (en particulier, parésie)
* crises d'épilepsie répétées
* dépression sévère
* antécédents d'otospongiose survenue au cours de grossesses précédentes
* aménorrhées inexpliquées
* hyperplasie endométriale
* saignements vaginaux d'origine inconnue
* hypersensibilité à l'un des composants actifs (acétate de chlormadinone, éthinylestradiol) ou aux excipients.

L'existence d'un ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose veineuse ou artérielle constitue une contre-indication. **EFFETS INDESIRABLES** a/ Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des études cliniques (> 20%) sont : saignements irréguliers au cours du cycle, spottings, céphalées et douleurs mammaires. Les saignements irréguliers diminuent habituellement avec la durée de la prise de BELLINA. b/ Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de BELLINA dans une étude clinique chez 1629 femmes. Fréquence des effets secondaires : Très fréquent ≥ 1/10, Fréquent (≥ 1/100, < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), Rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), Très rare (< 1/10 000). Affections du système immunitaire : Peu fréquent : hypersensibilité médicamenteuse y compris réactions allergiques cutanées. Affections psychiatriques : Fréquent : état dépressif, nervosité. Affections du système nerveux : fréquent : vertige, migraine (avec ou sans aggravation). Affections oculaires : Fréquent : troubles visuels. Rare : Conjonctivite, intolérance aux lentilles de contact. Affections de l'oreille et du labyrinthe : rare : perte brutale de l'audition, acouphènes. Affections vasculaires : rare : hypertension, hypotension, collapsus cardiovasculaire, varices, thromboses veineuses (voir paragraphe c/). Affections gastro-intestinales : Très fréquent : Nausées. Fréquent : Vomissements. Peu fréquent : douleur abdominale, ballonnements et diarrhées. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : fréquent : acné. Peu fréquent : Troubles de la pigmentation, chloasma, alopécie, sécheresse cutanée. Rare : Urticaire, eczéma, érythème, prurit, aggravation de psoriasis, hypertrichose. Très rare : érythème noueux. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Fréquent : Sensation de lourdeur. Peu fréquent : douleur dorsale, troubles musculaires. Affections des organes de reproduction et du sein : très fréquent : écoulement vaginal, dysménorrhée, aménorrhée. Fréquent : Douleurs abdominales basses. Peu fréquent : Galactorrhée, adéno-fibrome du sein, candidose vaginale. Rare : hypertrophie mammaire, vulvo-vaginite, ménorragie, syndrome prémenstruel. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent : irritabilité, fatigue, œdème, prise de poids. Peu fréquent : diminution de la libido, hyperhydrose. Rare : augmentation de l'appétit. Investigations : Fréquent : augmentation de la pression artérielle. Peu fréquent : dyslipidémie, incluant hypertriglycéridémie

c/ les effets indésirables suivants ont aussi été rapportés chez des femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés (COC) contenant 0,03 mg d'éthinylestradiol et 2 mg d'acétate de chlormadinone :

- il est communément admis que l'utilisation des contraceptifs oraux combinés est associée à l'augmentation du risque thromboembolique veineux et artériel (par ex. thrombose veineuse, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde). Ce risque peut être également majoré par d'autres facteurs additionnels :
- une augmentation du risque de troubles de la voie biliaire principale a été rapportée dans plusieurs études lors de l'utilisation de COC au long cours :
- de rares cas de tumeurs hépatiques bénignes, et très rarement, malignes, ont été rapportés lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux et dans des cas isolés une hémorragie intra-abdominale menaçant le pronostic vital a été observée;
- aggravation de maladie inflammatoire chronique intestinale (maladie de Crohn, colite ulcérative :

Pour les autres effets secondaires tels que cancer du col de l'utérus ou du sein, voir rubrique Précautions. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Gedeon Richter Plc., Gyömr öi út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** 1685/09110001 **DELIVRANCE** Sur prescription médicale **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Mars 2011

Conditionnement	Prix Ex Fac	Prix Public
3 x 21	14,11€	24,25€
6 x 21	28,07€	38,82€

Diegem,
le 1 avril 2013

Bellina®

30µg éthinylestradiol + 2mg acétate de chlormadinone

Bellina®, beauté visible pour la majorité de vos patientes[1,2]

Chère Madame, Cher Monsieur

Gedeon Richter a le plaisir de vous annoncer le lancement d'**un nouveau contraceptif oral, Bellina®** (30µg éthinylestradiol + 2mg acétate de chlormadinone).

Bellina
0,03 mg/2 mg
3 x 21 filmomhulde tabletten/ comprimés pelliculés/ Filmtabletten
Ethinylestradiol / chlormadinonum acetas de chlormadinone, Chlormadinonacetat

A partir du 1 avril prochain, **Bellina®** sera disponible dans les conditionnements suivants:

Conditionnement	Num Nat
Bellina® 3 x 21	0530556
Bellina® 6 x 21	0530573

Nous espérons que vous allez vous familiariser avec le nouveau portefeuille et l'avenir de Gedeon Richter en gynécologie.

N'hésitez pas à nous contacter au numéro **+32 (0)2 704 93 30** ou par mail **medinfo.lu@gedeonrichter.eu** pour toute question ou information complémentaire.

Meilleures salutations,

Isabelle De Walsche
Managing Director

Nathalie Franchoo
Product Manager Benelux

1. Schramm G., Steffens D., A 12-monthevaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties; Contraception 2003, 67, 305-312
2. RCP Bellina

GEDEON RICHTER
serving women since 1901

7400/FR 02-2013

Edito

Réflexions sur l'éducation du patient…

Quelques heures avant de rédiger ces lignes, nous nous entretenions avec le Professeur Pierre Seck, bien connu des praticiens luxembourgeois – et oserions-nous dire (oui nous osons) maître à penser de la communication vers le grand public.

Cheville ouvrière de l'Institut Grand-Ducal, pionnier de l'éducation à la santé du public, le Pr Seck est très activement associé au tout prochain symposium international de la SLAM (Société Luxembourgeoise d'Andropause et de Ménopause), dont *Semper Luxembourg* est partenaire presse.

La question qui se pose est: faut-il que la formation continue soit la chasse gardée des seuls médecins ? De plus en plus, nous pensons que la réponse est négative. Il y a beaucoup à gagner à des formations pluridisciplinaires associant médecins, pharmaciens et paramédicaux.

Et pourquoi pas patients avertis ? Dans un domaine comme le well-aging – terme trop galvaudé qui recouvre pourtant une réalité très positive sur le plan de la prévention, nous sommes de plus en plus convaincus que l'information des patients peut engendrer des évolutions favorables de l'hygiène de vie.

Mais aussi amener le patient à prendre en charge sa propre santé, et à consulter activement. Au corps médical d'y être préparé. Et nul doute que le prochain congrès de la SLAM pourra y contribuer.

Dr Eric Mertens

N°46 AVRIL 2013
Semper LUXEMBOURG

Rédacteur en chef
Dr Eric Mertens
drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
Françoise Moitroux
fmoitroux@dsb.lu

Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

Photographe Semper
Luc Deflorenne
www.lucphoto.lu

Ont collaboré à ce numéro
F. Anselme, Dr C. Biéva, Dr A.M. Bilas, Dr A. Chioti, Dr R. Dehesbaye, Dr H. Kugener, Samuel, E. Werber

Production et impression
Sacha Design s.à.r.l.
contact@sacha.lu

Semper Luxembourg est imprimé sur du papier certifié issu de la gestion responsable des forêts.

www.dsb.lu

FSC www.fsc.org MIXTE Papier issu de sources responsables FSC® C017655

dsb communication

DSB Communication s.a.
Société anonyme au capital de 31.000 €
Adm. responsable: Dr Corinne Rosman
31 Val Sainte Croix - L-1371 Luxembourg
Tél. +352 26 25 61 41 - Fax +352 26 25 61 63
R.C.S. Luxembourg B 110.223
Autorisation d'établissement N°123743

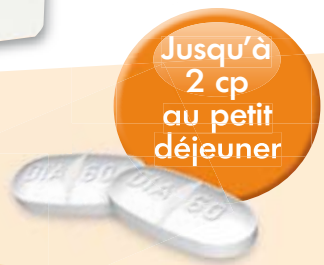
Chargée de relations
Micheline Legrand
Tél. + 352 27 86 01 89
mlegrand@dsb.lu

Directeur général
Dr Eric Mertens
Tél. + 352 27 86 01 87
drmertens@dsb.lu

Les articles, photos, dessins et autres illustrations de la partie rédactionnelle de Semper ne comportent pas de publicité. Les mentions d'entreprises ou de produits figurent à titre documentaire. Les articles, photos et dessins ainsi que les opinions et les publicités sont publiés sous la seule responsabilité des auteurs ou annonceurs. Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction, par quelque procédé que ce soit, sont réservés pour tous pays.

prix applicable depuis le 1er juillet 2011: 30cp: 11,43€ | 90cp: 32,34€

DIAMICRON® 60 mg



DENOMINATION DU MEDICAMENT : DIAMICRON® 60 mg, comprimé sécable à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient : lactose. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc sécable gravé sur les deux faces « DIA 60 ». Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales. **Indications thérapeutiques** : Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **Posologie et mode d'administration** : La dose quotidienne de DIAMICRON® 60mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la dose doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). *Dose initiale* : La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour (½ comprimé de DIAMICRON® 60mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette dose peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la dose peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, *en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier*, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la dose dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de DIAMICRON® 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de DIAMICRON® 30 mg. La sécabilité de DIAMICRON® 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer la flexibilité de la dose. *Relais de DIAMICRON® 80 mg : comprimés par DIAMICRON® 60 mg, comprimés sécables à libération modifiée* : Un comprimé de DIAMICRON® 80 mg est comparable à 30mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de DIAMICRON® 60mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. *Relais d'un autre anti-diabétique oral par DIAMICRON® 60 mg* : DIAMICRON® 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la dose et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une dose de 30 mg. La dose sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par DIAMICRON® 60 mg, c'est à dire de commencer à la dose de 30 mg par jour, puis d'augmenter la dose par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. *Association aux autres antidiabétiques oraux* : DIAMICRON® 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec DIAMICRON® 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. *Populations particulières : Sujets âgés* : DIAMICRON® 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. *Patients atteints d'une insuffisance rénale* : chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. *Patients à risque d'hypoglycémie :* états de dénutrition ou de malnutrition, pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance anté-hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse). Il est recommandé de débuter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. *Population pédiatrique* : la sécurité et l'efficacité de DIAMICRON® 60 mg n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Il n'existe pas de données ni chez l'enfant. **Contre-indications** : hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides; diabète de type 1; pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique; insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline; traitement par le miconazole; allaitement. **Effets indésirables** : Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, **les effets indésirables** suivants ont été rapportés : **Hypoglycémies**. Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiants, le traitement par DIAMICRON® peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamides hypoglycémiants montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. **Autres effets indésirables** : Des troubles gastro-intestinaux à type de douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés : *Eruptions cutanéo-muqueuses* : rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (tels que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique). *Troubles hématologiques* : ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopénie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. *Troubles hépato-biliaires* : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. *Troubles visuels* : des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. Effet de classe : comme pour les autres sulfamides hypoglycémiants, les effets indésirables suivants ont été observés : érythrocytopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopénie, vasculite allergique, hyponatrémie, augmentation du taux des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique (cholestase et ictère) voire hépatite qui ont régressé à l'arrêt du traitement; seuls quelques cas ont conduit à une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : LES LABORATOIRES SERVIER : 22 RUE GARNIER, 92200 NEUILLY SUR SEINE CEDEX. France. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : 338 107-2 ou 34009 338 107 2 6 : 15 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), 338 146-8 ou 34009 338 146 8 7 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), 338 232-1 ou 34009 338 232 1 4 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). 338 233-8 ou 34009 338 233 8 2 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), 338 234-4 ou 34009 338 234 4 3 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date d'approbation Variation FR/H/171/01-02/II/049. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Date d'approbation Variation FR/H/171/01-02/II/049 : 27/07/2012. **DOSIMETRIE** : Sans objet. **INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES** : Sans objet. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : Liste I.

SERVIER

Dans ce numéro

9 **MEETING**

Lung Cancer Conférence
p. 9 Vers un traitement ciblé
p. 10 Suivi d'un cancer bronchique
p. 11 Cellules tumorales circulantes
p. 12 Evolution des inhibiteurs de tyrosines kinases

2e SLO Cancer Update Forum
p. 14 Cancer du poumon: des enjeux importants pour la médecine au quotidien
p. 15 Dépister le cancer du poumon chez le fumeur?
p. 16 Radiothérapie du cancer du poumon
Soins palliatifs revisités

Symposium de la Société Luxembourgeoise de Rhumatologie
p. 18 Suppléments calciques: le point

20 **HISTOIRE DE LA MÉDECINE**

Les cigares du Grand-Duc

22 **RECHERCHE**

Direction Hôpital Kirchberg: le LBMCC

28 **DOSSIER PNEUMO**

Union nationale contre le tabac
p. 29 Le poids de la BPCO
p. 30 Aspects cardiaques
Approche pharmacologique de l'arrêt du tabac
p. 33 Du craving au risque suicidaire
p. 36 L'entretien motivationnel
p. 37 Mesurer le CO au cabinet
p. 38 Tabagisme et grossesse
Motivation: évaluer aussi celle du médecin
p. 39 Tabac et sommeil
p. 40 Programme d'aide au sevrage tabagique
Plaidoyer pour une loi anti-tabac totale

42 **L'EXPERT DU MOIS**

Dr de la Barrière
p. 42 Mucoviscidose: la passion de la compétence

46 **FINANCE**

Skype, drôle d'opérateur

48 **ÉVASION**

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

p. 48 Cocooning dans les Hautes Fagnes
p. 50 Glamping, safari et domaine de charme

52 **ON EN PARLE**

Du cœur, des nerfs

53 **ON SORT**

Cinq rendez-vous parisiens

54 **AGENDA**

48 **LE COUP DE PATTE DE SAMUEL**

«Fêtes de Pâques au Luxembourg»

@SemperGDL

Retrouvez sur www.mediquality.lu
- notre dernier numéro en ligne;
- les anciens numéros en téléchargement;
- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg

En bref

9-16
Cancer du poumon

Un numéro clairement «pneumo» avec dans ce numéro le compte-rendu de la Lung Cancer Conference mais aussi celui du 2e SLO Cancer Update Forum, qui a permis de partager des données très pratiques par et pour les pneumologues, les oncologues et les généralistes.

28-44
Dossier pneumo

Une fois n'est pas coutume: nous consacrons l'intégralité du dossier médical à la matinée de formation à la tabacologie qui a passionné les généralistes en février. Avant de nous entretenir avec le Dr Hélène de la Barrière sur la prise en charge de la mucoviscidose à Luxembourg.

18-19

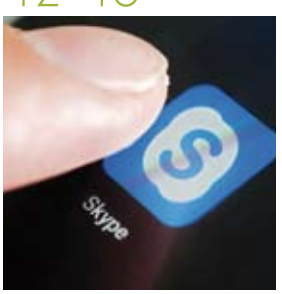
Les cigares du Grand-Duc

La nicotine, le goudron et le monoxyde de carbone ne représentent que trois des 4000 substances chimiques que l'on retrouve dans la fumée du tabac. Au moins 50 de ces molécules peuvent causer le cancer, dont le benzène, le formaldéhyde et l'acide cyanhydrique.

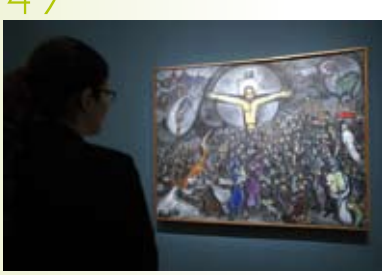
Skype, drôle d'opérateur

Basé au Luxembourg, Skype, le spécialiste de la messagerie instantanée propose depuis sa création en 2003 un service de communication de voix et images gratuit sur Internet et détournerait quand même un tiers du marché mondial des communications.

42-43



49



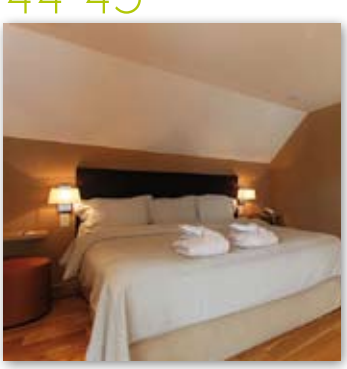
Cinq rendez-vous parisiens

Il y a mille et une raisons de se rendre à Paris. En voici au moins cinq: cinq expositions incontournables qui vont rythmer les mois à venir.

Cocooning au cœur du Parc naturel des Hautes Fagnes

Délicatement posé sur les rives du Lac de Robertville, près de Malmedy en Belgique, l'Hôtel des Bains & Wellness jouit du prestigieux label 'Châteaux & Hôtels Collection', décerné par le groupe d'Alain Ducasse. Pour un séjour de charme les pieds (presque) dans l'eau.

44-45



AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

Concours

Semper Luxembourg vous offre 1 nuitée pour 2 personnes à l'Hôtel des Bains à Robertville, en Belgique, accès au spa, petit-déjeuner compris.

DIABETE TYPE 2

Komboglyze 2,5 mg / 850 mg 56 tabs	47,10 €
Komboglyze 2,5 mg/850 mg 196 tabs	127,61 €
Komboglyze 2,5 mg/1000 mg 56 tabs	47,10 €
Komboglyze 2,5 mg/1000 mg 196 tabs	127,61 €

NEW komboglyze®

(saxagliptin and metformin HCl immediate-release) tablets

Une combinaison à dose fixe pour répondre aux besoins de vos patients adultes âgés de 18 ans et plus [1]*

UN COMPRIMÉ
pris
DEUX FOIS/JOUR
avec les repas
du matin et du soir

- Pour les patients insuffisamment contrôlés sous la dose maximale tolérée de metformine seule ou prenant déjà des comprimés séparés d'Onglyza et de metformine
- Jusqu'à une dose maximale de 5 mg/2000 mg (deux comprimés à 2,5 mg/1000 mg) †

Deux dosages disponibles	
2.5 mg saxagliptine/ 850 mg metformine	
2.5 mg saxagliptine/ 1000 mg metformine	

Les comprimés ne sont pas reproduits en taille réelle.

Komboglyze contient de la metformine ; il est donc contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère. La metformine étant éliminée par voie rénale, la clairance de la créatinine sérique doit être mesurée régulièrement.

IMC, indice de masse corporelle

1. Komboglyze. Summary of Product Characteristics. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca. October 2012.

* Komboglyze est indiqué pour les patients inadéquatement contrôlés sous la dose maximale tolérée de metformine seule ou déjà traités par l'association saxagliptine-metformine en comprimés séparés.

† Les patients qui ne sont pas contrôlés adéquatement sous metformine seule doivent recevoir une dose de Komboglyze équivalente à la dose journalière totale de 5 mg de saxagliptine, à raison de deux prises quotidiennes de 2,5 mg, plus la dose de metformine déjà prise. Les patients qui prenaient déjà des comprimés séparés de saxagliptine et de metformine doivent recevoir les mêmes doses de saxagliptine et de metformine

ME 1144BE13PR01230-01 – NS LB-2780-02-2013

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Komboglyze 850 : Komboglyze 2,5 mg/850 mg, comprimés pelliculés Komboglyze 1000 : Komboglyze 2,5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Komboglyze 850 : Chaque comprimé contient 2,5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate) et 850 mg de chlorhydrate de metformine. Komboglyze 1000 : Chaque comprimé contient 2,5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate) et 1000 mg de chlorhydrate de metformine Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Komboglyze 850 : Comprimés pelliculés marron clair à marron, biconvexes, ronds, portant l'impression à l'encre bleue "2.5/850" d'un côté et "4246" de l'autre côté. Komboglyze 1000 : Comprimés pelliculés jaune pâle à jaune clair, biconvexes, ovales, portant l'impression à l'encre bleue "2,5/1000" d'un côté et "4247" de l'autre côté. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Komboglyze est indiqué chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés. Komboglyze est également indiqué en association avec l'insuline (e.g. trithérapie), en complément d'un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 lorsque l'insuline et la metformine seules n'assurent pas un contrôle adéquat de la glycémie. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie *Patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée* Les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule doivent recevoir une dose de Komboglyze équivalente à la dose maximale quotidienne de 5 mg de saxagliptine, soit 2,5 mg deux fois par jour, plus la dose de metformine déjà prise par le patient. *Patients déjà traités par la saxagliptine et la metformine sous forme de comprimés séparés* Les patients déjà traités par l'association de saxagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés doivent recevoir les doses de saxagliptine et de metformine déjà prises. *Pour les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie associant de l'insuline et de la metformine ou pour les patients contrôlés par une trithérapie associant de l'insuline et de la metformine à la saxagliptine sous forme de comprimés séparés*. La dose de Komboglyze doit correspondre à 2,5 mg de saxagliptine deux fois par jour (dose totale quotidienne de 5 mg) et à une dose de metformine identique à celle déjà prise. Lorsque Komboglyze est utilisé en association à de l'insuline, une dose plus faible d'insuline peut être requise pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). *Populations particulières Insuffisants rénaux* Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Komboglyze ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubriques 'Contre-indications', 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Insuffisants hépatiques* Komboglyze ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 'Contre-indications', 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Sujets âgés (≥ 65 ans)* La metformine et la saxagliptine étant éliminées par voie rénale, Komboglyze doit être administré avec prudence chez les patients âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés (voir rubriques 'Contre-indications' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). L'expérience chez les patients âgés de 75 ans et plus est très limitée et une attention particulière est requise lorsque l'on traite cette population (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Population pédiatrique* La tolérance et l'efficacité de Komboglyze chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Komboglyze doit être pris deux fois par jour au cours des repas pour diminuer les effets indésirables gastro–intestinaux associés à la metformine. **4.3 Contreindications** Komboglyze est contreindiqué chez les patients avec : hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients, ou antécédent de réaction d'hypersensibilité grave, incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angioedème, avec tout inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Effets indésirables') ; acidocétose diabétique, précoma diabétique ; insuffisance rénale modérée et sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') ; affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc, maladies aiguës ou chroniques pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc ; insuffisance hépatique (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration', 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP) ; intoxication éthylique aiguë, alcoolisme (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP) ; allaitement (voir rubrique 'Fécondité, grossesse et allaitement' du RCP). **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Général Komboglyze ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique. Komboglyze n'est pas un substitut à l'insuline chez les patients requérant de l'insuline. Pancréatite Lors de l'expérience en post–commercialisation avec la saxagliptine, des cas d'effets indésirables de pancréatite aigüe ont été rapportés spontanément. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aigüe : douleur abdominale persistante et sévère. La résolution de la pancréatite a été observée après arrêt de la saxagliptine. Si une pancréatite est suspectée, Komboglyze et tout autre médicament potentiellement suspects doivent être arrêtés. Acidose lactique L'acidose lactique est une complication métabolique très rare mais grave (mortalité élevée en l'absence d'un traitement rapide) qui peut survenir en cas d'accumulation de la metformine, l'un des composants de Komboglyze. Les cas d'acidose lactique rapportés chez les patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques présentant une insuffisance rénale significative. L'incidence d'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels que diabète mal contrôlé, cétose, jeûne prolongé, consommation excessive d'alcool, insuffisance hépatique et toute affection associée à une hypoxie. *Diagnostic* L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidosique, des douleurs abdominales et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactatémie supérieure à 5 mmol/l et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, le traitement doit être arrêté et le patient doit être hospitalisé d'urgence (voir rubrique 'Surdosage' du RCP). Fonction rénale La metformine est éliminée essentiellement par voie rénale. La créatininémie doit donc être contrôlée régulièrement : • au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale • au moins deux à quatre fois par an chez les patients ayant une créatininémie supérieure ou égale à la limite supérieure de la normale, et chez les patients âgés. La diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique chez le sujet âgé. Une prudence particulière s'impose lorsque la fonction rénale est susceptible d'être altérée, par exemple lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique ou en début de traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Interventions chirurgicales Komboglyze contenant de la metformine, le traitement doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, spinale ou épidurale. Le traitement ne sera habituellement repris que 48 heures au moins après l'intervention, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale. Administration de produits de contraste iodés L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale, qui a été associée à une acidose lactique chez des patients traités par la metformine. Komboglyze doit donc être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Troubles cutanés Des lésions cutanées ulcératives et nécrotiques ont été rapportées chez les singes au niveau des extrémités dans les études de toxicologie non clinique avec la saxagliptine (voir rubrique 'Données de sécurité préclinique' du RCP). Bien qu'une augmentation de l'incidence des lésions cutanées n'ait pas été observée lors des essais cliniques, l'expérience est limitée chez les patients présentant des complications cutanées liées au diabète. Des cas d'éruption cutanée ont été rapportés avec la classe des inhibiteurs de la DPP4 depuis leur commercialisation. Les éruptions cutanées sont également mentionnées comme un événement indésirable (EI) de la saxagliptine (voir rubrique 'Effets indésirables'). Par conséquent, conformément aux soins de routine des patients diabétiques, la surveillance des troubles cutanés, tels que des cloques, une ulcération ou une éruption cutanée est recommandée. Réactions d'hypersensibilité Komboglyze contenant de la saxagliptine, il ne doit pas être utilisé chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité grave à un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP4). Au cours de l'expérience post–commercialisation, incluant des cas spontanés et des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de la saxagliptine : réactions graves d'hypersensibilité incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angioedème. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité grave à la saxagliptine, arrêtez Komboglyze, évaluez les autres causes potentielles de l'événement, et instaurez un traitement alternatif du diabète (voir rubriques 'Contre-indications' et 'Effets indésirables'). Modification de l'état clinique chez les patients dont le diabète de type 2 était préalablement contrôlé Komboglyze contenant de la metformine, si un patient diabétique de type 2, précédemment bien contrôlé par Komboglyze, développe des anomalies biologiques ou un syndrome clinique (notamment un tableau clinique vague et mal défini), il convient de rechercher immédiatement des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. Les investigations doivent inclure les électrolytes sériques et les corps cétoniques, la glycémie et, en cas d'indication clinique, le pH sanguin, les taux de lactates et de pyruvates et la concentration de metformine. En cas de survenue d'une forme quelconque d'acidose, Komboglyze doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place. Patients âgés L'expérience chez les patients âgés de 75 ans et plus avec la saxagliptine est très limitée et une attention particulière est requise lorsque l'on traite cette population (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Patients immunodéprimés Les patients immunodéprimés, tels que les patients qui ont subi une transplantation d'organe ou les patients atteints d'un syndrome de l'immunodéficience humaine, n'ont pas été étudiés dans le programme clinique de la saxagliptine. Par conséquent, l'efficacité et le profil de tolérance de la saxagliptine n'ont pas été établis chez ces patients. Utilisation avec les inducteurs puissants du CYP3A4 L'utilisation d'inducteurs du CYP3A4 comme la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la saxagliptine (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Utilisation avec des médicaments connus pour entraîner une hypoglycémie L'insuline est connue pour entraîner de l'hypoglycémie. C'est pourquoi une dose plus faible d'insuline peut être nécessaire afin de réduire le risque d'hypoglycémie, lors d'une utilisation en association avec Komboglyze. **4.5 Effets indésirables** Aucun essai thérapeutique n'a été mené avec les comprimés de Komboglyze, mais la bioéquivalence de Komboglyze avec la saxagliptine et la metformine coadministrées a été démontrée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Saxagliptine *Résumé du profil de sécurité* Un total de 4148 patients atteints de diabète de type 2 incluant 3021 patients traités par la saxagliptine ont été randomisés dans 6 études cliniques d'efficacité et de tolérance, contrôlées en double aveugle, visant à évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle de la glycémie. Dans une analyse poolée, l'incidence globale d'EI chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Les arrêts de traitement en raison d'EI ont été plus fréquents chez les patients recevant la saxagliptine 5 mg que chez les patients sous placebo (3,3 % comparé à 1,8 %). *Liste tabulée des effets indésirables* Les effets indésirables rapportés chez ≥ 5 % des patients traités par la saxagliptine 5 mg et plus fréquemment que chez les patients traités par placebo ou qui ont été rapportés chez ≥ 2 % des patients traités par la saxagliptine 5 mg et chez ≥ 1 % plus fréquemment comparés au placebo sont présentés dans le tableau 1. Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à <1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à <1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ou très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1 Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes**

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	**Fréquence des effets indésirables par traitement Saxagliptine avec metformine[1]**
Infections et infestations	
Infections des voies respiratoires supérieures	Fréquent
Infections des voies urinaires	Fréquent
Gastroentérites	Fréquent
Sinusites	Fréquent
Rhinopharyngites	Fréquent [2]
Affections du système nerveux	
Céphalées	Fréquent
Affections gastrointestinales	
Vomissements	Fréquent

[1] Inclut la saxagliptine en ajout à la metformine et en association initiale avec la metformine. [2] Uniquement en association initiale. *Expérience post–commercialisation issue des essais cliniques et des cas spontanés* Le Tableau 2 présente des effets indésirables additionnels qui ont été rapportés en postcommercialisation. Les fréquences sont basées sur l'expérience issue des essais cliniques. **Tableau 2 Fréquence des effets indésirables additionnels par classe de système d'organes**

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	**Fréquence des effets indésirables [1]**
Affections gastro-intestinales	
Nausée	Fréquent
Pancréatite	Peu fréquent
Troubles du système immunitaire	
Réactions d'hypersensibilité [2] (voir rubriques "Contre-indications" et "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi")	Peu fréquent
Réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique (voir rubriques "Contre-indications" et "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi")	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Angioedème (voir rubriques "Contre-indications" et "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi")	Rare
Dermatite	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent
Rash[2]	Fréquent
Urticaire	Peu fréquent

[1] Les fréquences estimées reposent sur les analyses poolées de saxagliptine en monothérapie, en ajout de metformine et association initiale avec la metformine, en ajout à un sulfamide hypoglycémiant et en ajout aux thiazolidinediones dans les essais cliniques. [2] Ces réactions ont été également identifiées dans les essais cliniques avant autorisation mais ne correspondaient pas au critère du tableau 1. *Description d'effets indésirables sélectionnés* Les EI, considérés par l'investigateur comme au moins possiblement liés au médicament et rapportés chez au moins deux patients de plus traités avec la saxagliptine 5 mg par rapport au témoin, sont décrits cidessous. En monothérapie : étourdissements (fréquent) et fatigue (fréquent). En association à la metformine : dyspepsie (fréquent) et myalgie (fréquent). En association initiale avec la metformine : gastrite (fréquent), arthralgie (peu fréquent), myalgie (peu fréquent) et dysfonction érectile (peu fréquent). *Hypoglycémie* Tous les cas d'hypoglycémie rapportés ont été considérés comme des événements indésirables ; il n'a pas été nécessaire de réaliser un dosage de la glycémie. L'incidence des hypoglycémies rapportées avec la saxagliptine 5 mg *versus* placebo en ajout à la metformine a été de 5,8 % *versus* 5 %. L'incidence des hypoglycémies rapportées a été de 3,4 % chez les patients « naïfs de traitement » recevant la saxagliptine 5 mg plus metformine et de 4,0 % chez les patients recevant la metformine seule. Lorsqu'utilisé en association à l'insuline (avec ou sans metformine), l'incidence globale des cas d'hypoglycémie rapportés était de 18,4 % pour la saxagliptine 5 mg et de 19,9 % pour le placebo. *Investigations* Dans l'ensemble des études cliniques, l'incidence des EI biologiques a été similaire chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg et chez les patients traités par placebo. Une légère diminution du nombre absolu de lymphocytes a été observée. Pour un nombre absolu moyen de lymphocytes avant traitement d'environ 2200 cellules/µl, une diminution moyenne d'environ 100 cellules/µl a été observée comparativement au placebo dans une analyse poolée contrôlée *versus* placebo. Le nombre absolu moyen de lymphocytes est resté stable lors d'une administration quotidienne allant jusqu'à 102 semaines. Les diminutions du nombre de lymphocytes n'ont pas été associées à des effets indésirables cliniquement significatifs. La significativité clinique de cette diminution du nombre de lymphocytes comparativement au placebo n'est pas connue. Metformine *Données des études cliniques et données de pharmacovigilance* Le tableau 2 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les catégories de fréquence sont basées sur les informations figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine disponible dans l'Union Européenne. **Tableau 3 Fréquence des effets indésirables de la metformine à partir des données des études cliniques et de la pharmacovigilance**

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	**Fréquence**
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Acidose lactique	Très rare
Carence en vitamine B12[1]	Très rare
Affections du système nerveux	
Goût métallique	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
Symptômes gastro-intestinaux[2]	Très fréquent
Affections hépatobiliaires	
Troubles de la fonction hépatique, hépatite	Très rare
Affections de la peau et du tissu souscutané	
Urticaire, érythème, prurit	Très rare

[1] Le traitement à long terme par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 qui peut, dans de très rares cas, entraîner un déficit en vitamine B12 cliniquement significatif (anémie mégaloblastique par exemple). [2] Les symptômes gastrointestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent en début de traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BristolMyers Squibb/AstraZeneca EEIG BristolMyers Squibb House Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge Middlesex UB8 1DH RoyaumeUni **6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Komboglyze 850 : EU/1/11/731/001 EU/1/11/731/002 EU/1/11/731/003 EU/1/11/731/004 EU/1/11/731/005 EU/1/11/731/006 Komboglyze 1000 : EU/1/11/731/007 EU/1/11/731/008 EU/1/11/731/009 EU/1/11/731/010 EU/1/11/731/011 EU/1/11/731/012 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 10/2012. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament http://www.ema.europa.eu.

ME 1144BE13PR01230-01 – NS LB-2780-02-2013

LUNG CANCER CONFERENCE / 14 -15 MARS 2013, LUXEMBOURG

Vers un **traitement ciblé** et une **médecine personnalisée**

Un beau succès de participation pour cette 2e «Lung Cancer Conference» avec près de 150 oncologues réunis à l'initiative du Dr Guy Berchem (CRP-Santé et CHL) pour faire le point sur les traitements actuels du cancer bronchique et les perspectives pour 2013.

Dr Claude Biéva

Il est vrai que la maladie préoccupe de plus en plus. Les dernières statistiques révèlent notamment que le cancer du poumon est devenu au Royaume-Uni, la première cause de mortalité par cancer chez la femme devant le cancer du sein. Mais cette inquiétude ne concerne pas que les cliniciens, «*elle concerne aussi le pouvoir politique*», a souligné en ouverture de la conférence Mars Di Bartolomeo, Ministre de la Santé et de la Sécurité Sociale, qui s'est félicité des progrès accomplis ces dernières années en matière de diagnostic et de traitement. Aujourd'hui la recherche clinique reste dynamique et prometteuse avec l'arrivée de nouveaux médicaments permettant une approche personnalisée du patient. Le défi est important car la maladie est une entité complexe, a fortiori dans un contexte de tabagisme, les nouveaux agents biologiques sont performants mais coûteux et les budgets ne sont pas extensibles. «*Mon pays est ambitieux pour lutter contre ce cancer mortel», a conclu le ministre, «mais vous autres cliniciens êtes tout aussi ambitieux pour vos patients et à cet égard, nous vous remercions pour votre aide et votre contribution à une meilleure santé publique*». ■

Des médicaments innovants

Les réponses du Dr Guy Berchem, chairman de cette 2e édition de la «Lung Cancer Conference».

Quels sont les médicaments innovants dans le cancer du poumon et comment sont-ils perçus ?

La dernière décennie a vu l'arrivée de nouveaux médicaments dirigés contre des récepteurs membranaires (les –mab ou anticorps monoclonaux) ou contre des tyrosines kinases impliquées dans les voies de signalisation (les –tinib ou inhibiteurs de tyrosine kinase). La plupart ont révolutionné la prise en charge des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules. Leur bénéfice est indiscutable en première ligne chez des patients présentant des tumeurs mutées (EGFR) par opposition à ceux qui présentent des tumeurs non mutées ou sauvages. En 2ème ligne, la situation est comparable mais le problème des TKI est qu'au fil du temps l'apparition de résistances paraît inéluctable et va amener à reconsidérer le traitement.

En cas d'échec, faut-il changer de TKI, arrêter, revenir à la chimiothérapie ?

Sur ce point les données sont moins probantes et la décision se prend en fonction du patient. En maintenance, le consensus actuel serait en défaveur d'un TKI si l'on en croit plusieurs études récentes rapportant des bénéfices modestes en terme de odd ratio. Nous avons peut-être trop vite extrapolé les données obtenues dans le cancer colo-*rectal avec mutations KRAS et cru que tout se passerait aussi simplement. C'est un peu le même empressement que nous avions connu avec le premier TKI, l'imatinib en traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive. Aujourd'hui il est clair que le cancer du poumon se présente comme une entité complexe, faisant intervenir un grand nombre de mutations, le tout dans un contexte de tabagisme qui complique encore la compréhension des mécanismes.*

Comment progresser ?

Il faut établir des signatures tumorales pour chaque patient via une recherche de mutations ou de biomarqueurs la plus large possible. L'EGFR ne suffit plus, d'autres mutations comme BRAF, PI3K-AKT, C-Kit ou encore la translocation EML4-ALK

jouent aussi un rôle qu'il faut évaluer. Cette anomalie est souvent associée aux cancers bronchiques chez des patients fumeurs ou anciens fumeurs et sa présence conditionne l'emploi d'un TKI comme le crizotinib. Cette recherche de mutations est en tout cas le préliminaire incontournable à une médecine individualisée dont nous ne pourrons plus nous passer. Le coût des traitements est tel pour la société qu'il faut maintenant utiliser ces molécules chez des patients qui par leur profil tumoral sont réellement en mesure de répondre.

Quel regard portez-vous sur la décennie écoulée ?

On a progressé à la fois très vite et très lentement, très vite si l'on regarde le nombre de nouveaux médicaments mis au point et la complexité de leurs développements quand on sait qu'on s'attaque à des voies de signalisation et des mécanismes intracellulaires aussi sophistiqués que la phosphorylation de l'Epidermal Growth Factor Receptor.

Par contre, on n'a pas fait de grandes avancées sur la majorité des patients. Entre le taux de survie qu'on obtenait dans les années 2000 et celui qu'on obtient aujourd'hui, on ne trouve malheureusement pas beaucoup de différence parce que les progrès réalisés l'ont été pour un petit nombre de patients. La différence avec d'autres maladies est que dans le cancer du poumon, les sous-groupes sont bénéficiaires, ce qui rend optimiste à moyen terme. ■

Suivi d'un cancer bronchique

La protéomique devrait permettre d'identifier des profils protéiques correspondant aux différentes étapes de la cancérogénèse bronchique. On peut imaginer qu'un jour elle permette de choisir pour un patient donné, le traitement le plus efficace et le mieux toléré. C'est un projet luxembourgeois mené par le Pr Bruno Domon (CRP-Santé, Luxembourg).

La protéomique est cette science qui s'intéresse aux quelques milliers de protéines exprimées par le génome. Certaines sont spécifiques d'un type cellulaire, certaines sont communes à l'ensemble des cellules. Leur analyse est aujourd'hui grandement facilitée par une technique comme la spectrométrie de masse (MS) qui permet d'analyser plusieurs centaines de protéines dans une même série. Pour le Pr Domon, «*c'est un avantage méthodologique considérable par rapport aux techniques immunologiques, laborieuses et coûteuses car il faut passer en revue des centaines de protéines candidates*». L'analyse protéomique a déjà permis de mettre en évidence des modifications d'expression liées à la présence du cancer. Sur des coupes de tissus, en comparant 79 tumeurs et 14 tissus normaux une analyse par MS a montré 1.600 pics protéiques regroupés en 15 profils différents selon qu'il s'agissait de tissus normaux ou de tumeurs de nature épidermoïde, adénocarcinomateuse ou à grandes cellules. Trois protéines ont été identifiées comme candidats-marqueurs (small ubiquitin-related modifier-2 (SUMO-2), thymosin-beta 4, ubiquitine)1.

Projet luxembourgeois

«*Dans notre projet, nous voulons analyser des coupes tissulaires et des échantillons sanguins de patients avec des carcinomes bronchiques à différents stades et les comparer à des sujets de référence*», explique le Pr Domon. L'idée a fait ses preuves. Une analyse de tissus de 25 poumons normaux, 29 épithélia bronchiques normaux, 20 lésions pré-invasives et 6 tumeurs bronchiques montre une valeur prédictive positive du profil protéique de 90 % pour toutes les catégories de biopsies, permettant de différencier les différents types avec une exactitude de 74 %. Peut-on analyser du sang ? Sur 158 plasmas de patients atteints de cancer bronchique, on identifie 5 pics protéiques[2] avec une sensibilité de 86 %, une spécificité de 80 % et une valeur prédictive positive de 92 %. «*Mais il faut rester prudent, souligne le Pr Domon. «Nous sommes encore vraiment dans la recherche et pas dans l'application clinique immédiate même si des tendances se dessinent avec des corrélations entre le phénotype protéique et le traitement*». Par ailleurs, identifier des profils spécifiques d'une tumeur ne signifie pas pour autant qu'elle soit détectable à un stade infra-clinique. C'est tout le problème de la spécificité des protéines qui peuvent être tantôt spécifiques de la tumeur tantôt spécifiques de l'environnement tumoral inflammatoire par exemple. Que dit la littérature internationale ? «*La recherche est*

très active aux Etats-Unis avec beaucoup de publications», explique le Pr Domon, «*Là où nous avons un avantage, c'est probablement sur la technologie et le contexte du projet. La petite taille du pays facilite les contacts, les interactions avec les cliniciens et l'accès aux patients. Nous ne sommes pas tributaires de routines contraignantes comme dans les grandes institutions*». Le cancer du poumon est une entité particulièrement complexe en comparaison du colorectal ou du sein. «*C'est la raison pour laquelle nous menons en parallèle des études sur ces deux cancers. Tout cela coûte de l'argent, nous bénéficions de subsides propres au pays (Fonds national du Luxembourg) et avons mis en place des collaborations importantes avec des centres américains comme le Fred Hutchinson Cancer Research Centre*», conclut le Pr Domon. ■

Références:
1. Yanagisawa K, et al. Lancet 2003; 362(9382):433-9
2. Yang SY, et al. BMC cancer 2005;5:83

Cellules tumorales circulantes

Leur isolement n'est pas chose aisée et pourtant tout porte à croire qu'il faut poursuivre les recherches. Plusieurs études montrent que dans certains cancers bronchiques, les cellules tumorales circulantes sont un facteur pronostique indépendant de rechute métastatique. Le point avec le Pr Gilbert Faure (CHU Nancy).

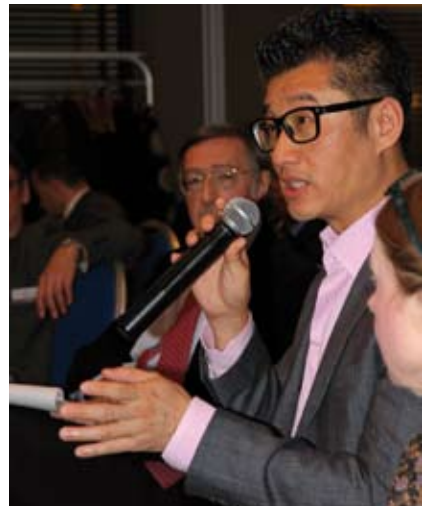
Les cellules tumorales circulantes (CTC) sont aujourd'hui reconnues comme un marqueur potentiel de la prolifération tumorale. Les détecter et les mesurer peut donner des informations intéressantes sur l'efficacité d'un traitement et le pronostic à long terme. Du moins en théorie car en pratique il a fallu surmonter de nombreux obstacles techniques. Les tentatives d'identification de gènes associés aux CTC n'ont jamais abouti et l'isolement des CTC est compliqué en raison de l'absence de marqueurs spécifiques de ces cellules dans la majorité des carcinomes. La situation s'est améliorée à partir de 2004 avec la technique Cell Search (Veridex) qui utilise un immuno-enrichissement initial des cellules EpCAM+ (Epithelial Cell Adhesion Molecule) puis un triple marquage fluorescent (noyau, cytokératine,leucocyte). Et les résultats sont à la hauteur…

Les CTC en clinique

Dans le cancer du sein non métastatique, les CTC apparaissent comme un facteur pronostique significatif et indépendant de la survie globale[1]. Dans les cancers de la prostate, métastatiques, réfractaires à l'hormonothérapie, plusieurs essais arrivent à la même conclusion[2]. Les variations précoces du taux de CTC en cours de traitement semblent être mieux corrélées avec les données de survie que ne le sont les variations du taux de PSA ou les critères usuels de progression tumorale. Dans les cancers bronchiques métastatiques à petites cellules, les CTC évaluées par la technique Cell Search, ont un impact pronostique en analyse univariée avec une corrélation entre la présence de mutations EGFR et le taux de CTC isolées. En situation adjuvante, sur une cohorte de 208 patients avec une tumeur résécable, le taux de CTC est un facteur pronostique indépendant de rechute métastatique[3] pour les stades I et II. La technique de détection s'est perfectionnée. Il est possible d'identifier les CTC dans le LCR de manière à permettre l'évaluation d'une carcinomatose méningée, une complication fréquente en situation métastatique. Cette évaluation a toujours été difficile en raison des limitations de la technique standard cytomorphologique. D'autres études sont nécessaires pour approfondir ces données plus que prometteuses. Pour preuve, une recherche sur Pubmed en utilisant CTC comme mot-clé a identifié 274 publications dans le cancer du sein, 112 dans la prostate, 66 dans le carcinome colorectal et un peu moins de 80 dans le cas du cancer du poumon dont 45 pertinentes. Une méta-analyse incluant 27 articles parmi les plus significatifs totalisant 2.615 patients, fait des CTC un marqueur pronostique valable avec un HR de 2,61. ■

Références:
1.Bidart FC et al. Ann Oncol 2010;21(4):729-33
2.Okegawa T et al. J Urol 2009; 181(3): 1091-7
3.Hofman V et al. Clin Cancer Res 2011; 17(4):827-35

La belle évolution des inhibiteurs de tyrosines kinases



Ces agents biologiques ont complètement modifié la prise en charge et le pronostic des patients avec un cancer bronchique non à petites cellules. Aujourd'hui de nouvelles générations de TKI sont disponibles pour contrer les résistances qui semblent inéluctables. Un survol de la classe avec le Pr Tony Mok (China).

Les tyrosines kinases sont ces enzymes actifs dans la signalisation cellulaire situés en aval des facteurs de croissance, qui assurent le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate vers une protéine effectrice impliquée dans un processus de régulation cellulaire. Leurs récepteurs sont des protéines transmembranaires actives dans la prolifération et la croissance cellulaire tumorale, qui vont notamment réprimer l'apoptose et stimuler l'angiogenèse et la diffusion métastatique. L'inhibition de ces tyrosines kinases va contrer le processus tumoral et révolutionner le traitement de cancers comme le colorectal ou le cancer bronchique. Les principales cibles sont Bcr-Abl, les récepteurs de la famille du «Vascular Endothelial Growth Factor Receptor» (VEGF) et ceux de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) (ErbB-1,HER1), les plus étudiés dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Dès 1995, l'erlotinib a montré tout son intérêt en première ligne dans un essai de phase II avec un taux de réponse de 75% chez des patients sélectionnés sur base de la mutation EGFR. Un autre TKI de première génération, le géfitinib a montré un bénéfice en termes de survie sans progression comparé à une bi-chimiothérapie chez des patients avec un adénocarcinome, non-fumeurs ou anciens fumeurs. Dans un sous-groupe de patients porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR, le géfitinib améliore la survie sans progression (SSP) qui passe de 5,4 mois sous chimiothérapie (carboplatine, paclitaxel) à 10,8 mois sous géfitinib[1]. Aujourd'hui le traitement par TKI est la référence en première ligne avec l'erlotinib et le géfitinib qui, dans six études randomisées, sont supérieurs à une chimiothérapie à base de platine.

Résistances inéluctables

Le problème est qu'un certain nombre de patients sont résistants d'emblée au EGFR-TKI malgré la présence de mutations activatrices. D'autres vont devenir résistants au fil du temps au point qu'en finale la quasi-totalité des patients ne répondront plus au traitement. Pour combattre ces résistances, une seconde génération de TKI a été développée avec deux représentants. Le dacomitinib est actif in vitro sur l'ensemble de la famille HER (1,2,4). Il a été évalué en première ligne dans une phase II chez des patients avec exclusivement un CBNPC avancé avec une mutation activatrice de l'EGFR. Les résultats sont plus que prometteurs avec 76% de taux de réponse et 98% de taux de contrôle de la maladie. La médiane de survie sans progression (SSP) atteint 18,2 mois. En termes de tolérance, les principaux effets indésirables sont d'ordre digestif, cutané et général mais décrits comme de faible intensité dans la grande majorité des cas. C'est donc une alternative validée[2] pour les patients porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR. Par contre chez des patients HER2 mutés ou amplifiés, pré-traités, les résultats sont moins attractifs avec un taux de réponse de 14 % et un taux de contrôle de 41%. Un autre TKI intéressant est l'afatinib, un inhibiteur réversible de la famille ErbB. Dans l'étude LUX-Lung [3] chez 345 patients porteurs d'adénocarcinome avec mutations de l'EGFR (ASCO 2012), l'afatinib est comparé en première ligne à une chimiothérapie à base de cisplatine/pémétrexed. On observe une amélioration de la SSP médiane avec 11,1 mois sous afatinib versus 6,9 mois sous chimiothérapie dans la population globale (HR = 0,58) et 13,6 mois sous afatinib versus 6,9 mois sous chimiothérapie chez les patients porteurs des mutations délétions 19 et L858R (HR = 0,47, $p < 0,0001$). A souligner que l'amélioration de la qualité de vie et des échelles de symptômes est meilleure sous TKI que sous chimiothérapie avec des toxicités cutanées principales et digestives prévisibles et gérables. Enfin le crizotinib est un peu une troisième génération en ciblant le réarrangement EML4-AL4 qui apparaît aujourd'hui comme une mutation dont il faut tenir compte à côté de KRAS, Braf, C-met et d'autres. L'étude PROFILE 10073 a comparé en seconde ligne chez 318 patients porteurs de tumeurs avec réarrangement d'ALK, le crizotinib à une chimiothérapie par docétaxel ou pémétrexed. Les résultats montrent la supériorité du crizotinib en termes de taux de réponse (65 versus 20% sous chimiothérapie, $p < 0,0001$) et de SSP médiane (7,7 mois versus 3 mois, HR = 0,49, $p < 0,0001$). L'avenir est clairement à l'établissement de la signature moléculaire des tumeurs et à l'évaluation de plusieurs TKI pour contrer ces résistances qui paraissent malheureusement inéluctables. ■

Références:
1.Maemondo M, et al. NEJM 2010; 362(25): 2380-8
2. Kris M, et al. ESMO 2012;#12280
3.Camidge DR, et al. J Thorac Oncol 2011; 6(4):774-80

AXURA® 20 mg 1x par jour

AXURA®. Vous-même plus longtemps.

Ensemble plus longtemps.

MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable

Axura® 10 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 10 mg. Axura® 20 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 20 mg. Axura® 5 mg/pression solution buvable: 1 pression de la pompe (0,5 ml de solution): 5 mg de chlorhydrate de mémantine. Excipients à effet notoire: sorbitol E420 (100 mg/millilitre), potassium (0,5 mg/millilitre). Indication thérapeutique: traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. Posologie et mode d'administration*: le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur. La tolérance et la posologie de la mémantine doivent être réévaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la mémantine et sa tolérance doivent être réévalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la mémantine. L'arrêt du traitement par la mémantine doit être envisagé lorsqu'il devient évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement. Axura doit être administré une fois par jour, à la même heure chaque jour. Les comprimés et la solution peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Adultes: la dose maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour. La dose d'entretien est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines. A partir de la 4e semaine, traitement à la dose d'entretien recommandée soit 20 mg par jour. Insuffisance rénale modérée: 10 mg par jour. Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Insuffisance rénale sévère: 10 mg par jour. Insuffisance hépatique sévère: non recommandé. Contre-indications: hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*: prudence chez les patients épileptiques, ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque d'épilepsie. L'association aux antagonistes NMDA doit être évitée. Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine peuvent exiger une surveillance étroite du patient. Les patients avec infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive non compensée (NYHA III-IV) ou hypertension artérielle non contrôlée doivent être étroitement surveillés. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*: L-dopa, agonistes dopaminergiques, anticholinergiques, barbituriques, neuroleptiques, dantrolène, baclofène, amantadine, kétamine, dextrométhorphane, phénytoïne, cimétidine, ranitidine, procaïnamide, quinidine, quinine, nicotine, hydrochlorothiazide, warfarine. In vitro la mémantine n'a pas inhibé CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine monooxygénase, l'époxyde hydrolase ou la sulfatation. Grossesse et allaitement*. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*. Effets indésirables*: au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1784 patients traités par Axura et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des évènements indésirables pour Axura ne différait pas de celle du placebo; les évènements indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents recueillis au cours des essais cliniques avec Axura et depuis sa commercialisation sont: hypersensibilité au médicament, somnolence, sensations vertigineuses, hypertension, dyspnée, constipation et céphalée. Surdosage*. Propriétés pharmacodynamiques*: médicament anti-démence, code ATC: N06DX01. Le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative. La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal. Propriétés pharmacocinétiques*: biodisponibilité absolue d'environ 100 %; Tmax entre 3 et 8 heures; pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose allant de 10 à 40 mg; Vd ≈ 10 l/kg ; 45 % de liaison aux protéines plasmatiques. Le taux d'élimination rénale de la mémantine dans des urines alcalines peut être réduit d'un facteur de 7 à 9. Données de sécurité précliniques*. Excipients*. Durée de conservation: 4 ans. Flacon après ouverture: 3 mois. Précautions particulières de conservation*. Nature et contenu de l'emballage extérieur*: 10 mg: 50 ou 98x1 comprimés; 20 mg: 42 ou 98x1 comprimés; flacons de 50 ml de solution. Précautions particulières d'élimination et manipulation*. Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstrasse.100, 60318 Frankfurt/Main.

AXURA® Memantine

MERZ

2E SLO CANCER UPDATE FORUM

CANCER DU POUMON

DU DÉPISTAGE
AU TRAITEMENT PALLIATIF

Cancer du poumon: **des enjeux importants pour la médecine au quotidien**

L'engagement des oncologues luxembourgeois dans le cancer du poumon ne s'arrêtait pas à l'issue de ce congrès international. En effet, deux jours plus tard, le Dr Rauh, le Dr Berchem et le Dr Schlesser remettaient le couvert avec le 2e SLO Cancer Update Forum.

Sous le titre «Cancer du poumon – du dépistage au traitement palliatif», cette deuxième édition du forum interdisciplinaire de la Société Luxembourgeoise d'Oncologie était organisée cette fois en partenariat avec la Société Luxembourgeoise de Pneumologie, l'Association d'Enseignement Post-Universitaire et toujours *Semper Luxembourg*.

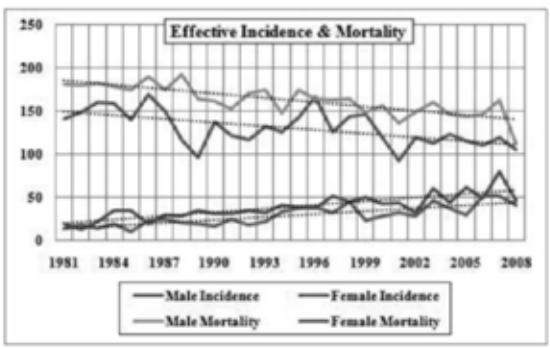
Dans la foulée directe de la Lung Cancer conference, c'est au Dr Berchem qu'est revenu pour l'occasion la mission de faire une synthèse - obligatoirement raccourcie - sur les nouveaux traitements, avec notamment quelques statistiques, un point sur la chimiothérapie dans le NSCLC (cancer du poumon non à petites cellules), les nouvelles molécules et, chercheur oblige, le futur.

Et d'apprendre que, l'industrie influence l'histologie. On voit ainsi une augmentation, parmi le NSCLC, de l'adénocarcinome, qui est en augmentation (40-50% des cas) sous l'effet de changements dans les types de cigarettes. On le sait aussi, si les chiffres de mortalité évoluent favorablement chez l'homme, la femme paie un lourd tribut à son adoption du tabagisme. Des chiffres qui se retrouvent aussi au Grand-Duché, comme le montre une publication de Thill et al. dans le Bulletin de la Société des Sciences Médicales en 2011.

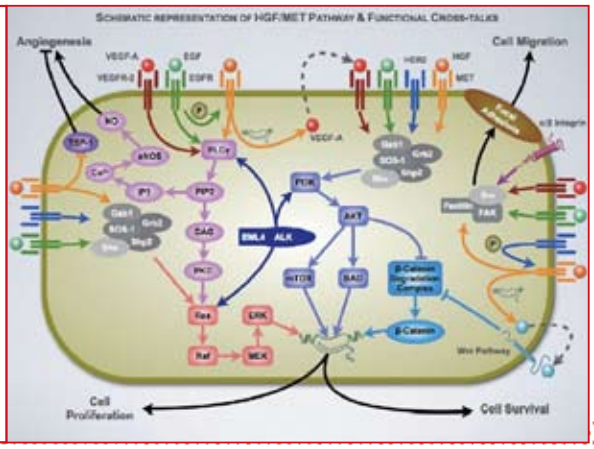
Sur le plan thérapeutique, a pu souligner le Dr Berchem, la chimiothérapie classique est arrivée à une limite. D'où l'avènement de nouvelles molécules, actives sur les «signaling pathways», agissant sur des anomalies génétiques «potentiellement actionnables», comme les mutations du récepteur de l'EGF (epithelial growth factor), dont des exemples d'inhibiteurs sont le géfitinib et l'erlotinib.

Avec une seconde génération de molécules en marche, comme l'afatinib, le crizotinib, et – demain – des

Effective Lung Cancer Incidence and Mortality in Luxembourg (1981-2008).



Thill et al (2011) Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb. (2):43-55.



traitements anti-PD-1 et la voie de l'immunité antitumorale.

Avec un double message:

- d'une part les traitements vont de pair avec de nouveaux types d'effets secondaires et de toxicité, que le généraliste devra donc connaître car ils sont contrôlables et «gérables» (diarrhée, rash/acné ou encore stomatite et mucosite pour l'afatinib, par exemple);
- d'autre part l'importance du testing moléculaire.

Pour pouvoir utiliser ces molécules, il faut en effet effectuer des tests sur la tumeur, ce qui soulève des limites de matériel, de coût et d'organisation que nous avons déjà évoquées… ■

Dépister le cancer du poumon **chez le fumeur ?**

Un point particulièment intéressant pour le praticien est le dépistage du cancer du poumon chez le fumeur. Thème abordé par le Dr Kamal Abou Hamdan, vaste revue de la littérature à l'appui.

Le sujet à lui seul mériterait un dossier complet, et nous aurons peut-être l'occasion de le faire après la publication d'une étude sous presse, évoquée par le Dr Abou, qui a tenté d'évaluer le nombre de décès par cancer qui pourraient être évités moyennant un dépistage par scanner low-dose. «Le résultat aux Etats-Unis est de 12.500 vies épargnées», note le pneumologue. «Ce qui représente 14 vies au Grand-Duché ou 1500 en France.» Mais les bénéfices du dépistage vont au-delà, avec une amélioration du taux de sevrage tabagique, par exemple.

Des éléments sont toutefois à prendre en considération. Ainsi, le dépistage portant principalement sur la taille des nodules, il est essentiel que le radiologue soit formé au diagnostic et au suivi, souligne le Dr Abou. Autre point noté par le Dr Schlesser: l'importance du suivi multidisciplinaire, pour éviter de créer une morbidité investigationelle ou interventionelle alors qu'un suivi attentif aurait été plus adéquat.

A souligner aussi les questions ouvertes sur les intervalles de dépistage, ce qui, rappelle Marc Schlesser, demande des études de longue durée.

Au vu de ces données, notent plusieurs pneumologues, on peut s'interroger et une voie serait de proposer le scanner thoracique plutôt que la radiographie de thorax standard dans le cadre d'un bilan chez un grand fumeur. Affaire à suivre, en tout cas. ■

FLASHBACK DE DIX ANS

A la lueur de deux cas cliniques le Dr Stefan Rauh a pu brosser le chemin parcouru grâce à l'avènement des nouveaux traitements.

«Avec les traitements disponibles à la fin du XX^{e} siècle, une patiente atteinte d'un cancer du poumon avait une espérance de vie de 6 à 8 mois, avec les meilleures chimiothérapies disponibles à l'époque. Même si chacun de nous a connu des patients avec des survies exceptionnelles, c'était loin d'être la règle. En 2008, nous avons un bon nombre de marqueurs pronostiques, et surtout de cibles que l'on peut atteindre… Si du moins on connaît la cible. On peut alors proposer des traitements ciblés qui ont changé la donne, car la survie sans progression de la maladie chez un patient avec une tumeur porteuse d'une mutation EGFR atteint aujourd'hui 13 mois. Avec une survie globale pouvant atteindre plusieurs années, et ce avec une bonne qualité de vie.»

PROFLOX®
moxifloxacine
THERABEL Pharma

Forum interdisciplinaire organisé par la Société Luxembourgeoise d'Oncologie en partenariat avec la Société Luxembourgeoise de Pneumologie, l'Association d'Enseignement Post-Universitaire et Semper Luxembourg.

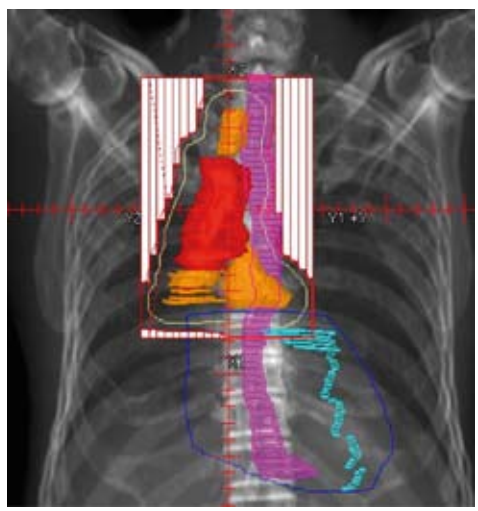
2E SLO CANCER UPDATE FORUM

CANCER DU POUMON

DU DÉPISTAGE
AU TRAITEMENT PALLIATIF

Radiothérapie du cancer du poumon

Le Dr Michel Untereiner est toujours plus que convaincant lorsqu'il s'agit de montrer que le Centre François Baclesse offre aujourd'hui au patients luxembourgeois les techniques les plus avancées.



Ainsi, le RapidArc RT dynamique est une de ces machines révolutionnaires permettant de faire varier l'intensité du faisceau de radiothérapie, et ce en une seule rotation autour du patient, avec une répartition de dose de haute précision en… 1 à 2 minutes.
Autre «rupture technologique»: le CyberKnife, offrant dans le cancer du poumon aussi une véritable radiothérapie stéréotaxique, en suivant les mouvements de la tumeur et du patient avec une haute précision. Et ce entre les séances, mais aussi pendant les séances, en s'adaptant aux mouvements respiratoires du patient. ■

Soins palliatifs **revisités**

Enfin, après une série de cas cliniques présentés par le Dr Rauh sur la prise en charge des nouveaux effets secondaires auxquels peuvent être confrontés les généralistes, c'est au Dr Frédéric Fogen qu'est revenu le volet « soins palliatifs ».

Une discipline où il conviendrait, note le Dr Frédéric Fogen, de faire un «reset» de notre mode de pensée. Avec un des leitmotive: il s'agit d'oublier les dichotomies classiques entre les phases de traitement, et de considérer que nous avons à faire à des maladies engageant l'espérance de vie, et pour lesquelles on voit apparaître des traitements curatifs. C'est donc davantage aujourd'hui la typologie du patient qui déterminera l'intervention des différentes équipes. Et de rappeler aussi l'importance des dispositions relatives à la fin de vie, avec notamment les dispositions relatives aux congés afin d'accompagner la fin de vie à domicile. Un thème cher à l'Alformec qui y a consacré un cycle de formation, et organise régulièrement des réunions sur le sujet.

Le détail des informations pratiques partagées par le Dr Fogen sort du cadre de cet article, mais nous relevons quelques points pratiques.

• Au sujet de l'oxygène…
….oui, si le patient est dyspnéique et hypoxique.
Ces deux conditions sont requises en cancérologie, sans quoi le bénéfice est négligeable.
A noter que c'est le flux d'air et l'aspect émotionnel, autant que l'oxygène lui-même, qui influe sur la dyspnée et son acceptation par le patient.

• Au sujet des interventions non pharmacologiques…
…parfois tellement simples.
Un ventilateur, améliorant la qualité de vie par le flux d'air sur le visage, peut faire des miracles.

• Au sujet de l'activité physique…
…avec des aides utiles.
Chez les patients souffrant de dyspnée, il est essentiel de préserver une certaine activité physique. Avec l'intérêt pour le déambulateur de type rollator (le wheel walker des Anglo-Saxons) qui permettent de conserver une activité de marche en sécurité.

• Au sujet de la dyspnée…
…qu'il faut prendre au sérieux.
Il faut écouter le patient, lui donner l'occasion d'exprimer sa dyspnée et son vécu. La relaxation, le support psycho-social, l'écoute des peurs du patient sont des volets essentiels du traitement, mais aussi l'apprentissage des techniques de contrôle du souffle. ■

Dr E. Mertens

abbvie

NOTRE NOM EST NOUVEAU.
NOTRE ENGAGEMENT AU SERVICE DES PATIENTS ET DES PROFESSIONNELS DE LA SANTE EST TOUJOURS AUSSI FORT.

Peu de nouvelles entreprises peuvent, dès leur création, prendre aussi bien soin des patients. Issue de la scission d'Abbott en deux entreprises indépendantes, AbbVie est une nouvelle société biopharmaceutique axée sur la recherche. Notre gamme de produits comprend des médicaments bien connus tels que Humira®, Synagis®, Duodopa®, Kaletra®, Norvir®, Sevorane® et Chirocaïne®. AbbVie développe également de nombreuses molécules en cours d'essais cliniques dans les domaines de l'immunologie, la virologie, la neuroscience ou l'oncologie.

Forte d'un héritage de 125 ans d'expérience, AbbVie associe esprit novateur et passion pour les biotechnologies de pointe. Que ce soit en développant de nouvelles molécules, en renforçant ses partenariats ou en contribuant à l'élaboration de nouvelles solutions, AbbVie et ses collaborateurs continuent leur engagement au service des patients et des professionnels de la santé.

abbvie.be

ABBVIE NV/SA BEGEN130053 MAR 2013

Suppléments calciques: plus que jamais recommandables

A l'invitation de la Société Luxembourgeoise de Rhumatologie, le Pr Jean-Pierre Devogelaer (Cliniques Universitaires Saint-Luc) était à Luxembourg au mois de mars pour faire le point sur les effets cardiovasculaires des suppléments calciques. Un sujet qui eut pu être controversé, mais dont les conclusions sont aujourd'hui clairement rassurantes.

Comme l'a d'emblée souligné le Pr Devogelaer, vu le rôle indispensable du calcium pour la conduction nerveuse, les réactions enzymatiques les plus diverses et la contraction musculaire, tant lisse que striée ou cardiaque, il ne faut pas s'étonner des effets pléiotropes de la supplémentation calcique qui ont été étudiés aux cours des dernières années.

Des années qui ont également permis de mettre en lumière un facteur important, parfois méconnu dans certaines études: le seuil d'apport en calcium, nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique visé, en particulier la rétention osseuse, et ses corollaires, la masse osseuse et la solidité osseuse.

Des études soufflant (beaucoup) le chaud…

Ce préambule posé, la décennie 2000 a vu l'accumulation d'études témoignant d'un effet bénéfique de la supplémentation calcique au-delà de la seule protection osseuse.

Et nous avons déjà eu l'occasion d'évoquer dans nos colonnes les observations relatives à un effet bénéfique du calcium et de la vitamine D sur le risque de chute, la corrélation entre la supplémentation en calcium et vitamine D et une incidence moindre du diabète de type 2 ou du cancer du sein préménopausique, notamment.

Pr Devogelaer:

«On pouvait déjà, au vu des études existantes, être plutôt rassuré en ce qui concerne l'impact cardiovasculaire des suppléments de calcium et de vitamine D.»
Mais avec l'accumulation des études aujourd'hui disponibles, nous pouvons clairement rassurer nos patients, et lever les interrogations avancées par les Néo-Zélandais.
Quant à ceux qui ne seraient pas encore convaincus, il suffit d'expliquer que les suppléments calciques doivent être pris à proximité d'un repas pour avoir toutes les garanties de leur côté.»

….et (un peu) le froid

Un certain doute fut toutefois jeté un temps, avec la publication par Bolland, en 2008 et 2010, de données suggérant une corrélation entre la supplémentation en calcium et une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Des données qui firent les choux gras de la presse, mais qui avaient pourtant de quoi surprendre. En effet, lorsque l'on analyse les corré-

lations entre l'apport en calcium et les facteurs de risque cardiovasculaires, ce sont plutôt des résultats positifs qui émergent.

DONNÉES CARDIOVASCULAIRES POSITIVES

Ainsi, Griffith (1999), Van Mierlo (2006) et Dickinson (2006) avaient mis en évidence une corrélation entre la supplémentation en calcium et une réduction de la pression artérielle. A l'inverse, Dwyer (1996) et Wang (2008) avaient montré qu'un apport faible en calcium était corrélé à une augmentation de risque d'hypertension. Umesawa (2008) et Weng (2008) montraient quant à eux qu'un apport plus élevé en calcium était associé à une diminution du risque d'accident vasculaire cérébral.

De même, pour la vitamine D, Pfeifer (2001) montrait les avantages de la supplémentation en termes de tension artérielle, tandis que des taux faibles en vitamine D semblaient associés à un risque accru d'hypertension (Forman 2007, 2008), et à un risque accru d'infarctus du myocarde (2008). A l'inverse, Marnieni (2005) avait montré la corrélation entre des taux plus élevés de vitamine D et une diminution du risque d'accident vasculaire cérébral.

La preuve par trois

C'est en 2012 que furent communiquées les données permettant de remettre les pendules à l'heure, et ce au départ de 3 cohortes majeures:

- la Mid America Cardiology (University Kansas Med. Center),
- la Nurse Health Study,
- l'étude WHI.

La **Mid America Cardiology** (University Kansas Med. Center) a suivi pendant 5,7 ans des patients de plus de 50 ans dont une part étaient sous suppléments calciques (2878 sujets) et d'autre pas (5182 sujets). Deux groupes très différents sur le plan des facteurs de risque, avec notamment dans un groupe sous suppléments calciques une moyenne d'âge plus élevée et une incidence plus élevée des coronaropathies ou de la fibrillation auriculaire, par exemple.

Mid America Cardiology (University Kansas Med. Center)

Régression logistique de décès comme variable dépendante JBMR 2012 S90			
prédicteur	ODD ratio	CI (95 %)	p
suppléments calciques	0,862	0,650 – 1,117	NS
coronaires malades	2,071	1,545 – 2,777	< 0,0001
âge	1,025	1,013 – 1,036	< 0,0001
diabète sucré	1,523	1,148 – 2,020	0,004

En étudiant la régression logistique de décès comme variable indépendante, les auteurs ont pu comparer les prédicteurs de décès chez ces patients, et ont montré que les prédicteurs de décès sont les coronaropathies et l'âge (avec un risque tout à fait significatif). En revanche, pour les suppléments calciques c'est une tendance plutôt favorable qui est observée.

La **Nurse Health Study** (Joann Manson, 2012), quant à elle, a pu montrer sur un suivi de 22 ans et avec étude de 4857 événements cardiovasculaires (2223 AVC et 2634 coronaropathies) que le risque relatif d'événement cardiovasculaire est de 0,67 (95 % CI 0,62, 0,72) chez femmes prenant > 500 mg/j Ca suppl. vs pas de Ca.

En outre, ce risque reste de 0,88 (95 % CI 0,81, 0,95) après correction âge, prise de D3, autres risques d'ECV et de 0,92 (95 % CI 0,84, 1,02) pour supplément cumulatif > 500 mg/j.

Enfin, **l'étude WHI** (Women's Health Initiative), bien connue des gynécologues, a suivi pendant 12 ans 36.282 femmes pour fracture de hanche et cancer du côlon, et analysé celles qui prenaient une supplémentation à raison de 1000 mg de Ca élémentaire + 400 UI de vitamine D3 versus placebo (Cauley, 2012). Là aussi, les résultats ont été favorables, puisque l'étude a montré une incidence similaire des maladies coronariennes et du cancer dans les deux groupes, et une mortalité légèrement plus basse dans le groupe calcium-vitamine D. ■

Dr R. Dehesbaye,
D'après un exposé du Pr Devogelaer,
à l'invitation de la Société
Luxembourgeoise de Rhumatologie

MESSAGE À RETENIR

Au vu de ces résultats, pour le Pr Devogelaer la conclusion paraît évidente: la somme des données disponibles suggère très fortement que le risque cardiovasculaire est peu probable, et le pavé que les chercheurs néo-zélandais avaient voulu jeter dans la mare s'est avéré être un ballon de baudruche.

L'adage bien connu reste dès lors d'actualité: mieux vaut prévenir que guérir. Et en la matière, le rôle du calcium et de la vitamine D est aujourd'hui difficilement contestable, avec en premier bénéfice la protection squelettique.

Les cigares du Grand-Duc

La nicotine, le goudron et le monoxyde de carbone représentent trois des 4 000 substances chimiques que l'on retrouve dans la fumée du tabac. Au moins 50 de ces molécules peuvent causer le cancer, dont le benzène, le formaldéhyde et l'acide cyanhydrique. Bien pires, pour la santé d'un vieillard qui de toute façon a fumé toute une vie durant et que l'abstinence en fin de carrière ne sauverait pas vraiment, sont les effets toxiques de la fumée au niveau de ses yeux …

Dr Henri Kugener

Vous connaissez tous l'image du fumeur enraciné - ses yeux sont rouges, larmoyants, avec gonflement des paupières. Les méfaits sont bien plus graves à l'intérieur de l'œil - le tabac favorisant la survenue de plusieurs pathologies oculaires: ischémie rétinienne, neuropathies optiques (névrite optique rétrobulbaire et papillite), cataracte, dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

La fumée de tabac contribue à l'artériosclérose, un durcissement des artères, comme le font le cholestérol et l'hypertension. Cette artériosclérose peut causer des problèmes vasculaires oculaires, comme l'occlusion de la veine rétinienne, l'occlusion de l'artère rétinienne.

L'intoxication à la nicotine et à l'alcool sont à l'origine de névrites au niveau du nerf optique.

Le tabac contient certains produits chimiques qui peuvent causer des dommages à la macula - partie la plus sensible de la rétine. On associe au-tabac la dégénérescence maculaire sénile, maladie incurable entraînée par une dégradation de la partie centrale de la rétine (la tâche jaune ou *macula lutea*). Les minuscules vaisseaux sanguins peuvent se rompre entraînant des dommages irréversibles. La dégénérescence maculaire liée à l'âge est 3 à 4 fois plus élevée chez les fumeurs.

La fréquence de la cataracte est 40 % plus élevée chez le fumeur. Ont été accusés les cyanures de la fumée, transformés en thiocyanates. Le mal ne vient pas qu'avec la fumée transportée vers les yeux, mais par le sang: diminution des taux de vitamine C et E et de bêta-carotènes dans le sang, concentration augmentée de cadmium qui est acheminé vers le cristallin où il s'accumule… Les utilisateurs de tabac sans fumée présentent d'ailleurs des taux trois fois plus élevés de cadmium que les autres. Des chercheurs indiens viennent de démontrer récemment l'effet particulièrement néfaste du tabac chiqué, preuve que l'agent le plus dangereux n'est pas la fumée.

La nicotine aux cours d'Europe

Napoléon I (1769-1821) ne fumait pas mais prisait abondamment. Napoléon III (1808-1873) fumait cigarette sur cigarette en plein Conseil des ministres. L'empereur d'Autriche Franz Joseph I (1830-1916) était un fumeur acharné. L'empereur de Russie Alexandre III (1845-1894) fumait le havane alors que son homonyme allemand Guillaume II (1859-1941) préférait la cigarette et n'offrait le havane – fabriqué expressément pour lui – qu'à ses invités. Edouard VII (1841-1910) de l'autre côté de la Manche fumait tous les jours 20 cigarettes et 12 cigares: le cigare, réservé autrefois à une élite, était symbole de réussite sociale. Au 19e siècle, la nicotine était un privilège de la gent masculine. Fumer en présence d'une dame comptait parmi les indélicatesses majeures – raison pour les messieurs de se retirer dans un salon à part, le „fumoir", pour y déguster pipe et cigare à l'abri du sexe faible.

Adolphe de Nassau

Le sort ne l'avait pas épargné: sa première épouse décédée en couches, 3 enfants morts en bas âge. Adolphe de Nassau (1817-1905) se consola en imitant ses grands voisins, il raffolait de la chasse et du cigare. Après une chute de cheval qui le cloua à la chaise roulante, ne restait plus que le havane - „cette bulle où l'épicurien aime tant à se réfugier" (Baudouin Havaux, Dieu est un fumeur de havanes, *La libre Belgique* du 27 mars 2010).
Les effets toxiques de la nicotine étaient évidemment inconnus au 19e siècle. On ignorait tout des paramètres sanguins et de l'effet cancérigène. Seul l'effet péjoratif en cas de broncho-pneumonie était connu. Confronté à un catarrhe pulmonaire de l'illustre patient, le médecin luxembourgeois Victor Alesch (1845-1917) refusait de prescrire médicaments et sirops, mais demanda au Grand-Duc d'arrêter de fumer. Nouvelle visite après une semaine: *„Doktor, der Katarrh ist noch immer nicht verschwunden, der Husten dauert an. - Haben Königliche Hoheit das Rauchen sein lassen? - Nein, Doktor. - Wie. Nicht. Nun, dann katzt weiter. Bonjour" (De Mitock, 28.7.1939).* Alesch le poltron et Adolphe le fumeur incorrigible!
Nouveau coup du destin pour Adolphe quand à son tour l'ophtalmologue lui interdit de fumer. Vers 1900, la fumée n'était en aucune manière liée à la cataracte, Louis Laqueur (1839-1909) n'en parla à aucun moment (Real-Encyclopädie des gesammten Heilkunde, 1894, p. 374-397). Pourquoi alors interdire à un vieillard le contact de la fumée avec ses yeux? Si les médecins interdisaient à Adolphe de fumer ses cigares, c'est en raison des effets péjoratifs sur la rhinite et la conjonctivite. Le Grand-Duc heureusement était assez débrouillard: au lieu de mettre les cigares à la bouche, il les fourrait dorénavant dans sa pipe „allemande", éloignant de cette façon la fumée de son visage de quelque 80 ou 90 centimètres. Fier de sa ruse il se fit représenter à plusieurs reprises avec sa pipe-cigare. Fumée détournée, médecins feintés.
Dans la station balnéaire d'Opatija (ital. Abazzia) sur la mer Adriatique la mémoire du vieillard débonnaire reste présente, l'histoire de son cigare et de la pipe y a pris entretemps un tournant carrément grotesque. Amir Muzur (Routen für Forscher und Neugierige, 2001 ISBN 953-219-004-X, page 22) de fantasmer autour de la longueur du cigare: *„… Adolf von Nassau, der hier seine Silberhochzeit feiern wird und der den Opatijaern durch seinen täglichen Spaziergang zum Musikpavillon und seiner Zigarre mit einem Meter Länge im Gedächtnis bleibt (diese ließ er sich anfertigen, nachdem ihm der Arzt nur noch das Rauchen von einer Zigarre täglich erlaubt hat)". Hauenstein de raccourcir le cigare de 50%: „Nachdem ihm sein Kurarzt maximal eine Zigarre pro Tag genehmigt hatte, schmauchte er beim Spaziergang zum Musikpavillon täglich die bauernschlaue Sonderanfertigung von einem halben Meter Länge"* (Karin Hauenstein, Auf Kaisers Spuren, in: Alpe Adria Magazin 6/2008 p.56) - il me semble que pour les badauds d'Abazzia cigare et pipe du Grand-Duc avaient fini par ne faire qu'un!
Techniquement un cigare de 50 ou 100 cm n'aurait pas tiré. La longueur maximale en vente est de 31 cm (marque „Général de Gaulle"). Le marché actuel tend vers des cigares de plus en plus courts d'ailleurs!

Plaisir ultime

Le 8 novembre 1905 Adolphe fut victime d'un petit malaise qui ne l'empêcha pas de trouver refuge auprès d'un gros havane, et de le fourrer dans sa pipe avec plaisir. Il fit de même la veille de sa mort - il „cassa sa pipe" le 17 novembre de la même année, dans son château de Hohenbourg en Bavière. ■

Clichés pris en juillet 1899: le grand-duc et sa pipe bavaroise convertie en brûle-cigare (Cartes postales Ch. Bernhoeft).

Rubrique sous la direction du Dr Chioti, responsable du Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique au CRP-Santé

Direction Hôpital Kirchberg: **le LBMCC**

Tout le monde ne le sait pas, mais les bâtiments du Kirchberg abritent aussi le Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire du Cancer (LBMCC). Spécialisé dans l'étude des composés d'origine naturelle comme source de futurs médicaments anticancéreux, le labo de recherche dirigé par le Pr Marc Diederich s'inscrit dans un vaste réseau de collaborations internationales.

«Nous sommes un laboratoire de recherche de type académique, occupant environ 25 personnes. Auxquelles il faut ajouter en permanence de 5 à 10 étudiants en Master et en Thèse,» nous explique Marc Diederich. Il s'agit donc d'un laboratoire de formation, qui peut se comparer avantageusement à ses pairs, notamment en termes de publications.

Substances bioactives à potentiel anticancéreux

«Même si les molécules sur lesquelles nous travaillons peuvent être synthétisées, nous parlons de molécules originellement présentes dans la nature. Nous en étudions actuellement un millier, de la découverte à la phase clinique,» précise le chercheur luxembourgeois.

Chimie et nature liées

Le laboratoire travaille essentiellement avec des équipes de chimie, qui fournissent le composé pur ou l'extrait. La spécialité est toutefois d'établir la signature moléculaire des composés fournis, avec étude de la toxicité différentielle afin d'identifier des substances toxiques pour les cellules cancéreuses.

Les directions prises par la recherche sont par ailleurs parfois étonnantes. Ainsi, des substances présentes naturellement dans l'ail – et que l'on peut synthétiser en quantité – peuvent avoir une bioactivité très diverse, allant de l'utilisation possible pour protéger le gazon des terrains de golfs contre des nématodes, à des perspectives de développement d'usages dérivés (et de molécules évoluées) en médecine humaine.

Un laboratoire privé

Le LBMCC est un laboratoire privé. *«Donc, de par la loi, exclu de tout financement public…»*, ajoute le Pr Diederich. Il y a donc une forme de concurrence – sur le plan des budgets – avec les laboratoires publics. Ne cachons pas non plus une forme de course aux citations scientifiques. *«Le nombre de citations de nos travaux dans des publications de référence démontre que notre recherche effectuée au Luxembourg est intégrée au niveau international et reconnue par les auteurs,»* note encore le patron du LBMCC.

Mais le laboratoire fut un des pionniers à travailler avec le Televie, dès 2001. C'est d'ailleurs au Televie que l'on doit la construction du laboratoire. Les nombreux articles dans les médias publics montrent par ailleurs le travail de communication visant l'appel aux financements et aux dons. *«Plus on est dans les médias, plus les gens pensent à nous»*, conclut le Pr Diederich.

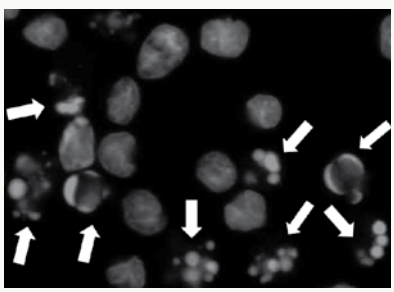
Ce que nous faisons aussi à travers cet article, à l'attention du corps médical.

Contact:
Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire du Cancer (LBMCC)
Hôpital Kirchberg
9, rue Edward Steichen
L-2540 Luxembourg
Phone: +352 2468-4040
Fax: + 352 2468-4060
Email: marc.diederich@lbmcc.lu
http://www.lbmcc.lu

Développement préclinique de médicaments à potentiel anticancéreux

Claudia Cerella, Mario Dicato et Marc Diederich .....

Un des projets des travaux de recherche sur le cancer du LBMCC vise à découvrir de nouveaux composés d'origine naturelles (de plantes ou micro-organismes marins) en tant qu'agents anticancéreux prometteurs. À l'heure actuelle, plus de 1000 composés sont à l'étude au LBMCC.



Les produits naturels comme inducteurs de la mort cellulaire dans les cellules cancéreuses.On voit ici les noyaux de cellules cancéreuses humaines après incubation avec un composé naturel d'origine végétale observés au microscope à fluoresecnce. Les flèches indiquent les noyaux des cellules cancéreuses à différents stades du processus de mort cellulaire.

Ces études précliniques représentent une étape cruciale obligatoire qui vise à l'identification de composés sélectivement actifs contre les cellules cancéreuses et, par la suite, à l'élucidation de leur mécanisme d'action. Nos études sont réalisées sur une série de lignées cellulaires cancéreuses humaines afin de caractériser la capacité de ces composés sélectionnés à affecter la prolifération, la viabilité et / ou la migration des cellules cancéreuses.

Notre portfolio de lignées cellulaires comprend aussi bien des formes agressives représentant des tumeurs malignes de l'adulte et de l'enfant y compris le cancer du sein, de la prostate, du poumon, du côlon, des neuroblastomes ainsi que de nombreuses formes de leucémies et de lymphomes.

Les composés actifs sur les cellules cancéreuses sont ensuite testés sur des modèles cellulaires représentant des cellules saines pour exclure toute toxicité systémique. Nos modèles comprennent des cellules mononucléées du sang périphérique ou encore des modèles cellulaires non cancéreux (par exemple, du sein et de la prostate).

Dans le cas d'un profil favorable, les efforts sont concentrés sur l'élucidation du mécanisme d'action. Au cours de cette étape de recherche préclinique, longue et délicate, l'analyse de la structure chimique des composés actifs est un élément important qui contribue à déchiffrer et à prévoir les cibles cellulaires des composés. L'élucidation complète du mécanisme d'action des composés doués d'une activité anticancéreuse permettra la transition vers des études in vivo sur des modèles animaux et à la suite la mise en place des premiers essais cliniques. ■

Spasmolyt®

INTEGRAL S.A.

Rottapharm-Madaus Group

Anémie, inflammation et cancer

Franck Morceau, Mario Dicato et Marc Diederich .....

Dans le cadre de l'anémie relative aux cancers, le Laboratoire LBMCC étudie les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'inhibition de l'érythropoïèse.

L'anémie touche environ 40% des patients cancéreux au moment du diagnostic. Ce pourcentage croît avec la chimiothérapie, ce qui accentue l'état de fatigue du patient, aggrave son état général et affecte considérablement sa qualité de vie. L'inflammation est reconnue comme l'une des causes principales de l'apparition d'anémie dans le cas des cancers et des maladies inflammatoires chroniques. Cependant, les mécanismes par lesquels les médiateurs de l'inflammation vont entrainer un déficit en globules rouges (érythrocytes), restent peu connus. La cytokine pro-inflammatoire «Tumor Necrosis Factor alpha» (TNFα) est abondamment libérée dans le micro-environnement tumoral et son augmentation entraine l'anémie. Par ailleurs, les médicaments anti-tumoraux peuvent également générer des anémies en perturbant l'homéostasie hématopoïétique.

A partir de sang de cordon ombilical, obtenu grâce à la coopération de la clinique Bohler, nous isolons des cellules souches hématopoïétiques (donnant naissance aux cellules sanguines) et nous reproduisons l'érythropoïèse in vitro en stimulant les cellules avec de l'érythropoïétine (EPO). Nous étudions ainsi l'effet du TNFα et de certaines classes de médicaments anticancéreux sur le développement érythroïde des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Nous démontrons que le TNFα ainsi que certains anti-cancéreux potentiellement inducteurs d'anémie, agissent directement sur l'activité de l'EPO au cœur même des CSH en modulant les réseaux de régulation qui mettent en jeu les voies de transduction du signal, les facteurs de transcription et les microARN. La mise en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques devrait permettre de mieux lutter contre l'anémie du cancer. Actuellement, les traitements efficaces se limitent à la prescription d'érythropoïétine recombinante pour stimuler l'érythropoïèse. Néanmoins, cette thérapie qui traite le symptôme mais pas la cause, est fortement suspectée de promouvoir la prolifération tumorale. ■

Epigénétique, cancer et applications cliniques

Michael Schnekenburger, Mario Dicato et Marc Diederich .....

Le développement d'un cancer est principalement caractérisé par une croissance anarchique des cellules. Ceci est la conséquence d'une perte de contrôle parmi la multitude de points de contrôle de l'activité des cellules. Cette perte de contrôle peut avoir pour cause notre génome. En effet, pendant longtemps il a été considéré que l'apparition d'un cancer était le résultat d'une accumulation d'altérations génétiques (e.g. mutations) au niveau de notre ADN. Cependant, il est maintenant clairement établi que des mécanismes dit épigénétiques sont également impliqués dans la transformation tumorale et la maintenance du phénotype malin à travers notamment l'inactivation de gènes anti-tumoraux. Le terme épigénétique définit les modifications de l'expression des gènes qui sont transmissibles lors de la méiose et/ou mitose et réversibles sans modifications de la séquence primaire de l'ADN. Ces modifications sont dynamiques et participent à la plasticité du génome à travers leur implication dans la régulation de la structure chromatinienne et donc de l'expression génique. Parmi ces modifications, on trouve la méthylation de l'ADN, les modifications d'histones et les ARN non-codant. Ces processus sont contrôlés par un vaste réseau d'enzymes dont le rôle est de mettre ou défaire ces modifications. Ainsi, de nouvelles approches thérapeutiques très encourageantes basées sur l'utilisation de médicaments ciblant ces processus épigénétiques sont en développement pour combattre le cancer. Dans ce contexte, une équipe du laboratoire compare les mécanismes épigénétiques dans le cancer et les cellules saines avec la perspective de définir des biomarqueurs épigénétiques du cancer à des fins de diagnostic médical. L'équipe est aussi impliquée dans le développement de nouveaux modulateurs épigénétiques présentant des propriétés anti-cancéreuses et enquête sur les mécanismes par lesquels les modulateurs épigénétiques induisent des activités anticancéreuses à des fins préventives et thérapeutiques. ■

Dénomination :

D-vital® 500/440 Calcium / Vitamine D3 granulés effervescents.

D-vital® Forte1000/880 Calcium / Vitamine D3 granulés effervescents.

Composition qualitative et quantitative :

Un sachet contient les principes actifs suivants:

Un sachet contient les principes actifs suivants:	***D-vital 500/440***	***D-vital Forte 1000/880***
CARBONATE DE CALCIUM	1.250 mg = 500 mg Ca^{++}	2.500 mg = 1000 mg Ca^{++}
CHOLECALCIFEROL (VITAMINE D3) :	440 UI	880 UI

Forme pharmaceutique : Granulés effervescents en sachets. Administration orale. **Indications thérapeutiques :** D-vital 500/440 et D-vital Forte 1000/880 sont indiqués - dans les situations caractérisées par une carence en calcium et un déficit objectivé en vitamine D ; - dans le traitement de l'ostéoporose, en complément à des traitements spécifiques, en cas de carence en calcium et de déficit objectivé en vitamine D. **Posologie et mode d'administration :** Verser la poudre, ensuite l'eau dans un verre. Boire immédiatement après dissolution. Adultes : Prévention de la fracture du col du fémur, traitement d'entretien des ostéoporoses, et apports calciques : en général : 1 g par jour de calcium élément et 880 UI de Vitamine D3 soit : 1 sachet de D-vital 500/440, deux fois par jour ou 1 sachet de D-vital Forte 1000/880, une seule fois par jour. Rem.: Pour la prévention des carences calciques de l'adulte les doses couramment recommandées sont: - pour la vitamine D : 200 à 400 UI (5 à 10 µg) par jour - pour le calcium: 800 mg de Ca^{++} par jour. Enfant : Carences calciques en période de croissance : 1 à 2 sachets par jour de D-vital 500/440 (un sachet = 500 mg de Ca^{++} et 440 UI Vit. D). **Contre-indications :** - Hypersensibilité aux substances actives (Calcium et vitamine D3) ou à l'un des excipients. - Hypercalcémie. Hypercalciurie. Insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 20 ml/min). Lithiase calcique. Calcifications tissulaires (néphrocalcinoses), - Immobilisations prolongées s'accompagnant d'hypercalciurie et/ou d'hypercalcémie : le traitement calcique ne doit être utilisé qu'à la reprise de la mobilisation. - Surdosage en vitamine D. - Myélome, métastases osseuses. **Effets indésirables :** Troubles gastro-intestinaux : rarement signalés : constipation, flatulences, nausées, diarrhée, douleur épigastrique. Troubles rénaux et urinaires : hypercalciurie. Troubles sanguins : risque d'hypophosphatémie et exceptionnellement hypercalcémie en cas de traitement prolongé à forte dose. **Titulaire de l'enregistrement :** Will-Pharma, Avenue Monplaisir 33, 1030 Bruxelles. **Numéros d'enregistrement :** D-vital 500/440: 197IS55F1 – D-vital Forte 1000/880 : 197IS56F1. **Délivrance :** libre. - **Date de dernière mise à jour / approbation du RCP** : Date de dernière mise à jour : 11/2006 / Date d'approbation : 06/08/2007.

WILL PHARMA
LUXEMBOURG

2012/14 – DVIT – ADV

Prix public : D-vital 500/440 - 30 sachets : 10,34 €
D-vital Forte 1000/880 - 30 sachets: 16,24 €
D-vital Forte 1000/880 - 90 sachets: 38,93 €

BONE POWER • AGAINST OSTEOPOROSIS

FIXEZ LE CALCIUM SUR VOS OS

BE: PP 49,66 €
Lux: PP 48,25 €

INFORMATIONS ESSENTIELLES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT SYMBICORT Turbohaler 160 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation, poudre pour inhalation. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque dose délivrée (dose qui sort de l'embout buccal) contient 160 microgrammes/inhalation de budésonide et 4,5 microgrammes/inhalation de fumarate de formotérol dihydraté. Chaque dose mesurée contient 200 microgrammes/inhalation de budésonide et 6 microgrammes/inhalation de fumarate de formotérol dihydraté. Excipient: 730 microgrammes de lactose monohydraté par dose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre pour inhalation. Poudre blanche. **4. DONNEES CLINIQUES** 4.1 Indications thérapeutiques Asthme SYMBICORT est indiqué pour le traitement régulier de l'asthme lorsque l'usage d'une combinaison (un corticostéroïde inhalé et un agoniste β-adrénergique à longue durée d'action) est indiqué: soit chez des patients qui ne sont pas suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β-adrénergiques à courte durée d'action utilisés quand nécessaire ;soit chez des patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β-adrénergiques à longue durée d'action. BPCO Traitement symptomatique des maladies pulmonaires chroniques obstructives (BPCO) sévères (FEV1<50% de la valeur normale prédite) et en cas d'antécédent d'exacerbations répétées, chez des patients qui ont des symptômes significatifs en dépit d'un traitement régulier par bronchodilatateurs à longue durée d'action. 4.2 Posologie et mode d'administration Voie d'administration: voie inhalée. Asthme SYMBICORT n'est pas destiné au traitement initial de l'asthme. La posologie des composants de SYMBICORT est déterminée sur base individuelle et doit être adaptée à la sévérité de la maladie. Il faudra en tenir compte non seulement lorsque l'on commence un traitement avec une combinaison, mais également lorsque la dose d'entretien est adaptée. Si un patient individuel devait avoir besoin d'une combinaison de doses différentes de celles qui sont disponibles dans l'inhalateur contenant la combinaison, il faudrait prescrire les doses requises d'agonistes β-adrénergiques et/ou de corticostéroïdes dans des inhalateurs séparés. La dose doit être ajustée à la plus petite dose possible qui permette un contrôle efficace des symptômes. L'état des patients doit être régulièrement réévalué par le médecin, afin que la posologie de SYMBICORT reste optimale. Lorsque le contrôle à long terme des symptômes est maintenu à la dose minimale recommandée, l'étape suivante peut inclure un test avec uniquement un corticostéroïde inhalé. Il existe deux stratégies de traitement par SYMBICORT: **SYMBICORT traitement d'entretien:** SYMBICORT est utilisé pour le traitement d'entretien régulier avec, séparément, un bronchodilatateur à action rapide comme médicament de crise. SYMBICORT traitement d'entretien et des symptômes: SYMBICORT est utilisé pour le traitement d'entretien régulier et quand nécessaire en cas de symptômes. A. **SYMBICORT traitement d'entretien** Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur bronchodilatateur à action rapide, en tant que médicament de crise. Doses recommandées: Adultes (18 ans et plus): 1-2 inhalations deux fois par jour. Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 4 inhalations deux fois par jour maximum. Adolescents (12-17 ans): 1-2 inhalations deux fois par jour. Dans la pratique de tous les jours, lorsque l'on obtient le contrôle des symptômes avec une administration biquotidienne, une adaptation à la plus petite dose efficace pourrait inclure un passage à une seule administration par jour de SYMBICORT, lorsque selon l'avis du prescripteur un bronchodilatateur à longue durée d'action est nécessaire pour maintenir le contrôle. L'augmentation de l'utilisation séparée d'un bronchodilatateur à action rapide indique une aggravation de l'état sous-jacent et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme. Enfants (6 ans et plus): Une dose plus faible est disponible pour les enfants de 6 à 11 ans. Enfants de moins de 6 ans: Etant donné que les données disponibles sont limitées, SYMBICORT n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 6 ans. **B. SYMBICORT traitement d'entretien et des symptômes** Les patients prennent une dose d'entretien quotidienne de SYMBICORT et utilisent aussi SYMBICORT, en cas de besoin, en réponse à la survenue de symptômes. Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition SYMBICORT en tant que médicament de crise. On doit particulièrement envisager un traitement d'entretien et des symptômes par SYMBICORT chez les patients avec: - un contrôle de l'asthme insuffisant et qui nécessite fréquemment un médicament de crise - des antécédents d'exacerbations de l'asthme requérant une intervention médicale Il est conseillé de surveiller étroitement les effets indésirables dépendant de la dose chez les patients qui utilisent régulièrement un nombre élevé d'inhalations supplémentaires de SYMBICORT pour le traitement des symptômes. Doses recommandées: Adultes (18 ans et plus): la dose d'entretien recommandée est de 2 inhalations par jour, soit une inhalation le matin et le soir, soit 2 inhalations le matin ou le soir. Chez certains patients, une dose d'entretien de 2 inhalations deux fois par jour peut être indiquée. Si nécessaire, en cas de symptômes, les patients doivent prendre une inhalation supplémentaire. Si les symptômes persistent après quelques minutes, une inhalation supplémentaire est encore conseillée. Ne jamais dépasser 6 inhalations par prise. Une dose totale de plus de 8 inhalations par jour n'est généralement pas nécessaire. La dose totale peut cependant aller jusqu'à 12 inhalations par jour pendant une période limitée. Il est fortement conseillé aux patients qui prennent chaque jour plus de 8 inhalations de consulter un médecin. Ces patients doivent être resoumis à un examen médical et leur traitement d'entretien doit être reconsidéré. Enfants et adolescents en dessous de 18 ans: le traitement d'entretien et des symptômes par SYMBICORT n'est pas recommandé pour les enfants et les adolescents. BPCO Doses recommandées: Adultes: 2 inhalations deux fois par jour Information générale Groupes particuliers de patients: Il n'y a pas d'exigence spécifique relative à la dose chez les personnes âgées. On ne dispose pas de données relatives à l'usage de SYMBICORT chez les patients dont l'activité hépatique ou rénale est perturbée. Comme le budésonide et le formotérol s'éliminent principalement par métabolisation au niveau du foie, on peut s'attendre à une exposition plus importante chez les patients atteints d'une cirrhose sévère du foie. Instructions pour un usage correct du SYMBICORT Turbohaler: L'inhalateur est actionné par le flux inspiratoire ce qui signifie que, lorsque le patient inhale à travers l'embout buccal, la substance suivra la direction de l'air inspiré dans les voies respiratoires. N.B.: Il est important de donner au patient les instructions suivantes: lire attentivement le mode d'emploi dans la notice accompagnant chaque inhalateur SYMBICORT Turbohaler inspirer avec force et profondeur à travers l'embout buccal afin d'assurer une délivrance optimale de la dose au niveau des poumons ne jamais expirer dans l'embout buccal replacer le couvercle de l'inhalateur SYMBICORT Turbohaler après utilisation se rincer la bouche avec de l'eau après avoir inhalé la dose d'entretien afin de minimiser le risque de développer du muguet dans l'oropharynx. En cas de muguet dans l'oropharynx, les patients doivent également se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations supplémentaires pour le traitement des symptômes. Il est possible que le patient ne perçoive ni ne sente le goût du médicament lorsqu'il utilise l'inhalateur SYMBICORT Turbohaler, cela s'explique par la faible quantité de substance inhalée. 4.3 Contre-indications Hypersensibilité (allergie) au budésonide, au formotérol ou au lactose (qui contient de faibles quantités de protéines lactiques). 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Il est conseillé de diminuer la dose progressivement lorsque le traitement doit être interrompu et donc de ne jamais arrêter brusquement le traitement. Si les patients jugent que le traitement est inefficace ou s'ils dépassent la dose maximum recommandée de SYMBICORT, ils doivent faire l'objet d'un examen médical (voir rubrique 'Posologie et mode d'administration'). Une détérioration soudaine et progressive du contrôle de l'asthme ou de la BPCO peut menacer la vie du patient. Le patient doit dès lors être soumis sans tarder à un examen médical. Il faut alors envisager de renforcer le traitement par corticostéroïdes, p. ex. un traitement par corticostéroïdes oraux, ou une antibiothérapie en cas d'infection. Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur médicament de crise, soit SYMBICORT (pour les asthmatiques qui utilisent SYMBICORT pour le traitement d'entretien et des symptômes), soit un bronchodilatateur à action rapide à prendre séparément (pour tous les patients qui utilisent SYMBICORT uniquement pour le traitement d'entretien). On rappellera aux patients d'utiliser leur dose d'entretien de SYMBICORT comme prescrit, même en l'absence de symptômes. L'utilisation prophylactique de SYMBICORT, p. ex. avant un effort, n'a pas été étudiée. Les inhalations de SYMBICORT pour soulager les symptômes d'asthme doivent être utilisées pour soulager les symptômes mais ne conviennent pas à une utilisation prophylactique régulière, p. ex. avant un effort. Dans ce cas, il faut envisager l'utilisation séparée d'un bronchodilatateur à action rapide. Dès que les symptômes d'asthme sont contrôlés, on peut envisager de diminuer progressivement la dose de SYMBICORT. Il est important de réévaluer régulièrement les patients chez qui le traitement est arrêté progressivement. On doit utiliser la plus faible dose qui soit efficace de SYMBICORT (voir rubrique 'Posologie et mode d'administration'). Les patients ne peuvent pas commencer un traitement avec SYMBICORT lors d'une exacerbation ni en cas d'aggravation significative ou de détérioration aiguë de l'asthme. Des effets indésirables sévères liés à l'asthme et des exacerbations peuvent se produire pendant un traitement par SYMBICORT. On doit demander aux patients de continuer leur traitement, mais ils doivent être resoumis à un examen médical aussi longtemps que les symptômes d'asthme ne sont pas sous contrôle ou s'ils s'aggravent après le début du traitement avec SYMBICORT. Comme pour d'autres thérapies par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut apparaître, associé immédiatement après l'inhalation à un "wheezing" accru (respiration difficile avec bruit sifflant) et un essoufflement. Si le patient souffre de bronchospasme paradoxal, SYMBICORT doit être arrêté immédiatement, et le patient doit être réévalué et si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement (voir rubrique 'Effets indésirables'). Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticostéroïdes inhalés, principalement lorsque des doses élevées sont prescrites pendant de longues périodes. Ces effets apparaîtront probablement beaucoup moins souvent lors d'un traitement par inhalation que lors d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont: syndrome de Cushing, caractéristiques cushingoïdes, suppression de la fonction des glandes surrénales, ralentissement de la croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale des os, cataracte et glaucome, et plus rarement, un ensemble d'effets psychologiques ou comportementaux incluant une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, de l'anxiété, de la dépression ou de l'agressivité (particulièrement chez les enfants) (voir rubrique 'Effets indésirables'). Il est conseillé de contrôler régulièrement la taille des enfants traités à long terme par des corticostéroïdes à inhaler. En cas de retard de croissance, le traitement sera revu dans le but de réduire la dose du corticostéroïde à inhaler à la dose la plus basse qui assure si possible un contrôle effectif des symptômes d'asthme. Il faudra soigneusement mettre en balance les avantages de la corticothérapie et les risques possibles d'un ralentissement de la croissance. Il faudra également envisager d'adresser le patient à un spécialiste en pneumologie pédiatrique. Des données limitées provenant d'études à long terme semblent indiquer que la plupart des enfants et des adolescents traités par du budésonide à inhaler atteignent finalement leur taille cible à l'âge adulte. Toutefois, on a observé un petit retard de croissance initial mais temporaire (environ 1 cm). Celui-ci survient en général pendant la première année de traitement. Il faut tenir compte d'effets possibles sur la densité osseuse, notamment chez les patients qui prennent des doses élevées pendant des périodes prolongées et qui présentent des facteurs de risque coexistants d'ostéoporose. Les études à long terme du budésonide à inhaler chez l'enfant recevant en moyenne des doses de 400 microgrammes/jour (dose mesurée) ou chez l'adulte recevant en moyenne des doses de 800 microgrammes/jour (dose mesurée) n'ont montré aucun effet significatif sur la densité minérale osseuse. On ne dispose d'aucune information sur l'effet du SYMBICORT à doses plus élevées. Si l'on suspecte une perturbation de la fonction surrénale, due à une thérapie systémique antérieure par stéroïdes, il faut envisager avec prudence le passage à un traitement par SYMBICORT. Les bénéfices du traitement par budésonide inhalé réduisent normalement la nécessité de recourir aux corticoïdes oraux, mais le risque de diminution de la réserve surrénalienne peut persister pendant une durée considérable chez les patients auparavant traités par corticoïdes oraux. Le retour à la normale de la fonction surrénalienne pouvant intervenir longtemps après l'arrêt de la corticothérapie orale, le risque de diminution de la réserve surrénalienne peut persister pendant une durée importante chez les patients corticodépendants passés des corticoïdes oraux au budésonide inhalé. Dans ce contexte, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien doit faire l'objet d'une surveillance régulière. Le traitement prolongé par corticoïdes inhalés à fortes doses, notamment à des doses supérieures aux doses recommandées, peut également entraîner une inhibition surrénalienne cliniquement significative. Par conséquent, une corticothérapie systémique adjuvante de précaution doit être envisagée lors des périodes de stress telles que des infections sévères ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue. La diminution rapide de la dose de corticoïdes peut entraîner une insuffisance surrénale aiguë. Celle-ci peut se manifester au travers de signes et symptômes plutôt vagues, qui peuvent notamment inclure anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, altération de la conscience, crises convulsives, hypotension et hypoglycémie. La corticothérapie systémique adjuvante ou le traitement par budésonide inhalé ne doivent pas être interrompus brutalement. Lors du passage d'un traitement par voie orale à SYMBICORT, une diminution de l'action systémique du corticoïde est habituellement ressentie, ce qui peut se traduire par l'apparition de symptômes allergiques ou arthritiques tels qu'une rhinite, un eczéma et des douleurs musculaires et articulaires. Un traitement spécifique de ces troubles doit être instauré. Une insuffisance de l'effet glucocorticoïde global doit être soupçonnée dans les rares cas où des symptômes tels que fatigue, céphalées, nausées et vomissements sont observés. Il est alors parfois nécessaire d'augmenter temporairement la dose de glucocorticoïdes oraux. Les patients doivent se rincer la bouche avec de l'eau après chaque inhalation de la dose d'entretien, afin de limiter au maximum le risque d'infection par candida au niveau de l'oropharynx. En cas d'infection oropharyngée à candida, les patients doivent également se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations supplémentaires pour le traitement des symptômes. Il faut éviter l'usage concomitant de l'itraconazole, du ritonavir ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions du RCP'). Si l'on ne peut l'éviter, il faut allonger au maximum l'intervalle entre l'administration des médicaments susceptibles d'interagir. SYMBICORT traitement d'entretien et des symptômes n'est pas recommandé chez les patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A4. SYMBICORT doit être administré avec précaution aux patients atteints de thyréotoxicose, de phéochromocytome, de diabète sucré, d'hypokaliémie non traitée, de cardiomyopathie obstructive hypertrophique, de sténose aortique idiopathique subvalvulaire, d'hypertension sévère, d'anévrisme ou de tout autre trouble cardiovasculaire sévère, tel qu'une maladie cardiaque ischémique, de la tachyarythmie ou une insuffisance cardiaque sévère. La prudence s'impose lorsque l'on traite des patients présentant une prolongation de l'intervalle QTc. Le formotérol lui-même peut induire une prolongation de l'intervalle QTc. La dose et les besoins en corticostéroïdes inhalés doivent être réévalués chez les patients souffrant d'une tuberculose pulmonaire active ou latente, d'une infection virale ou d'une infection fongique des voies aériennes. De fortes doses d'agonistes bêta2-adrénergiques peuvent induire une hypokaliémie susceptible d'être sévère. Un traitement concomitant d'agonistes β-adrénergiques avec des médicaments susceptibles de provoquer de l'hypokaliémie ou de renforcer un effet hypokaliémique, p. ex. des dérivés xanthiques, des stéroïdes et des diurétiques, peut augmenter les effets hypokaliémiques potentiels exercés par l'agoniste β-adrénergique. On accordera une attention particulière aux cas d'asthme instable avec utilisation variable de bronchodilatateurs destinés aux crises, aux cas d'asthme aigu sévère vu que l'hypoxie peut augmenter le risque associé et dans les autres circonstances pouvant augmenter le risque d'hypokaliémie. Dans ces cas, il est conseillé de suivre les taux sériques de potassium. Comme pour tous les agonistes β-adrénergiques, il faut envisager des contrôles supplémentaires de la glycémie, chez les patients diabétiques. SYMBICORT Turbohaler contient du lactose monohydraté (< 1 mg/inhalation). Cette quantité ne crée normalement aucun problème chez les patients intolérants au lactose. L'excipient, le lactose, contient de faibles quantités de protéines lactiques, ce qui peut provoquer des réactions allergiques. 4.5 Effets indésirables Comme SYMBICORT contient à la fois du budésonide et du formotérol, il peut se produire des effets indésirables de même nature que ceux qui ont été rapportés pour chacun de ces composants. On n'a pas rapporté d'augmentation de ces effets indésirables suite à l'administration simultanée de ces deux composants. Les effets indésirables les plus fréquents liés au médicament sont les effets indésirables pharmacologiquement prévisibles d'un agoniste β-adrénergique, tels que tremblements et palpitations. Ils sont relativement légers et disparaissent en général après quelques jours de traitement. Dans une étude clinique de 3 ans portant sur l'utilisation du budésonide dans la BPCO, des ecchymoses et une pneumonie ont été observées à des fréquences respectives de 10% et de 6%, comparativement à 4% et 3% pour le groupe placebo (respectivement p<0,001 et p<0,01). Les effets indésirables associés au budésonide ou au formotérol sont repris ci-dessous, classés par classe d'organes et selon leur fréquence. Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit: très fréquent (³ 1/10), fréquent (³ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (³ 1/1 000 à < 1/100), rare (³ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). L'infection par candida au niveau de l'oropharynx est due à la déposition du médicament. Conseiller au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque dose minimisera le risque. Les candidoses oropharyngées répondent généralement au traitement antifongique topique sans qu'il ne soit nécessaire d'interrompre la corticothérapie inhalée. Comme avec d'autres traitement par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut se produire très rarement, affectant moins d'une personne sur 10 000, avec un "wheezing" accru (respiration difficile avec bruit sifflant) et un essoufflement immédiatement après l'inhalation. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement. SYMBICORT doit être arrêté immédiatement, le patient doit être réévalué et si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Des effets systémiques des corticostéroïdes inhalés peuvent se produire, principalement lorsque des doses élevées sont prescrites pendant de longues périodes. Ces effets apparaîtront probablement beaucoup moins souvent lors d'un traitement par inhalation que lors d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont: syndrome de Cushing, caractéristiques cushingoïdes, suppression de la fonction des glandes surrénales, ralentissement de la croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale des os, cataracte et glaucome. Une augmentation de la sensibilité aux infections et un trouble de la capacité à s'adapter au stress peuvent aussi se produire. Les effets sont probablement dépendants de la dose, du temps d'exposition, de l'exposition concomitante et antérieure et de la sensibilité individuelle. Un traitement par agonistes β-adrénergiques peut se traduire par une augmentation des taux d'insuline, des acides gras libres, du glycérol, et des corps cétoniques dans le sang. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** NV AstraZeneca SA Rue Egide Van Ophem 110 B-1180 Bruxelles Tel: +32(0)2/370 48 11 **6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BE220534 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 29/01/2001 Date de renouvellement de l'autorisation: 14/07/2010 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date de mise à jour du texte: janvier 2012. Date de l'approbation du texte: 05/2012.

AstraZeneca

Une étude en vie réelle, comparant des médicaments fréquemment prescrits pour la BPCO, montre que le choix du traitement influence les résultats sur les patients

PATHOS est la plus vaste étude menée en situation réelle pour comparer l'efficacité de deux associations de traitement par corticostéroïdes inhalés et bêta-agonistes à longue durée d'action (ICS/LABA) fréquemment prescrits pour la BPCO.[1] Ces résultats ont été récemment publiés dans le *Journal of Internal Medicine*.[1]

Dans l'ensemble, les patients traités par budésonide/formotérol ont eu 26% d'exacerbations modérées à sévères en moins comparativement aux patients traités par fluticasone/salmétérol (0,80 contre 1,09 /année-patient; p<0,0001).1 La réduction significative et cliniquement pertinente en faveur de budésonide/formotérol était apparente pour tous les types d'événements d'exacerbation (par ex., utilisation d'antibiotiques, utilisation de stéroïdes oraux ou admission à l'hôpital).1 En effet, une réduction de 29% (0,15 contre 0,21/année-patient; p<0,0001) des taux d'hospitalisations liées à la BPCO a été observée chez les patients traités par budésonide/formotérol avec 34% en moins de jours (0,63 contre 0,95/année-patient; p<0,0001) comparativement aux patients traités par fluticasone/salmétérol.[1]

Etude observationnelle à grande échelle

PATHOS était une étude rétrospective menée en situation réelle qui a examiné les dossiers médicaux de 21.361 patients atteints de BPCO sur une période de 11 ans en Suède, afin de mieux comprendre l'évolution des soins de la BPCO et l'impact des différentes stratégies de prise en charge de la BPCO sur les résultats pour les patients. Les données des dossiers médicaux étaient reliées aux registres de soins de santé suédois nationaux obligatoires, notamment les données de registres relatives aux hôpitaux, médicaments et causes de décès entre 1999 et 2009. Elles ont été analysées par l'université d'Uppsala.

Des groupes de patients comparables

L'étude PATHOS a rétrospectivement examiné les dossiers médicaux de 5.468 patients traités par ICS/LABA; un total de 19.000 années-patients.[1] Afin de permettre une comparaison valable, une cohorte de patients traités par budésonide/formotérol a été constituée pour correspondre individuellement à un nombre équivalent de patients traités par une seconde association d'ICS/LABA, fluticasone/salmétérol.[1] Les investigateurs ont utilisé une technique statistique dénommée «score de propension» afin de minimiser les biais et de veiller à ce que les deux groupes traités par ICS/LABA soient comparables en termes de variables, notamment l'âge, le sexe et les mesures de gravité de la maladie (l'usage de médicaments, les comorbidités de la BPCO, les hospitalisations antérieures pour toutes causes et les taux d'exacerbations pour la BPCO, et d'autres pathologies comme les infections respiratoires avant la première prescription d'ICS/LABA).[1] Les exacerbations définies étaient des interventions médicales telles que des hospitalisations, des visites aux urgences et la prescription de stéroïdes oraux ou d'antibiotiques en raison d'une dégradation de la BPCO.[1]

Différence significative

L'étude PATHOS montre que les patients atteints de broncho -pneumopathie chronique obstructive (BPCO) traités par SYMBICORT® (budésonide/formotérol) étaient significativement moins susceptibles de souffrir d'exacerbations, ou «poussées», liées à la BPCO, et étaient significativement moins susceptibles d'être hospitalisés pour la BPCO que ceux traités par SERETIDE™ (fluticasone/salmétérol).[1]

Le Prof. Kjell Larsson (Institut Karolinska de Stockholm), a déclaré: «Les études dites en situation réelle, telles que PATHOS, jouent un rôle croissant pour répondre à des questions sur la valeur des médicaments dans la délivrance de meilleurs soins de santé, plus économiques pour les patients. Ces résultats, combinés à une analyse rigoureuse des données des essais cliniques, peuvent aider les médecins et la communauté des prestataires de soins de santé à comprendre les schémas pathologiques et à dessiner une image plus précise de ce que vivent les patients.» ◆

Référence: 1. Larsson et al., Journal of Internal Medicine, 2013, DOI: 10.1111/joim.12067

Table – Yearly occurrence of events among pairwise (1:1) propensity score-matched populations of COPD patients treated with budesonide / formoterol versus fluticasone / salmeterol

Variable	Fluticasone/ Salmeterol (n=2734)	Budesonide/ Formoterol (n=2734)	Treatment contrast*	
Events, per patient-year	*Mean (95% CI)*	*Mean (95% CI)*	*Rate ratio (95% CI)*	*P-value*
All exacerbations	1,09 (1,05-1,14)	0,80 (0,77-0,84)	0,74 (0,69-0,79)	<0,0001
COPD hospitalisations	0,21 (0,20-0,23)	0,15 (0,142-0,163)	0,71 (0,65-0,78)	<0,0001
COPD-related hospital stay, days	0,95 (0,88-1,02)	0,63 (0,58-0,67)	0,73 (0,69-0,78)	<0,0001
Emergency department visits	0,034 (0,031-0,037)	0,027 (0,025-0,030)	0,79 (0,71-0,89)	0,0003
Oral steroid use	0,85 (0,81-0,90)	0,63 (0,60-0,67)	0,74 (0,68-0,81)	<0,0001
Antibiotic use	0,54 (0,52-0,57)	0,38 (0,37-0,40)	0,70 (0,66-0,75)	<0,0001

* With reference to fluticasone / salmeterol.
The adjusted yearly rate of healthcare utilisation events was compared using Poisson regression analysis.
See methods for details of propensity score matching.
CI, confidence intervals; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

LB-2894-03-2013

DOSSIER Pneumo

...à lire aussi:

p. 30 Dr Wagner
Aspects cardiaques

p. 30 Prof. L. Galanti
Approche pharmacologique de l'arrêt du tabac

p. 33 Dr I. Berlin
Du craving au risque suicidaire

p. 36 Dr C. Charpentier
L'entretien motivationnel

p. 37 Dr P. Nys
Mesurer le CO au cabinet

p. 38 Dr H. de la Barrière
Tabagisme et grossesse

p. 38 Dr Abou Hamdan
Motivation: évaluer aussi celle du médecin

p. 39 Dr G. Wirtz
Tabac et sommeil

p. 40 Mme A. Scharpantgen
Programme d'aide au sevrage tabagique: les points forts et les points faibles

p. 40 Dr P. Anton
Plaidoyer pour une loi anti-tabac totale

Union nationale contre le tabac

Dans ce numéro faisant la part belle à la pneumologie, nous nous devions de revenir à la grande réunion d'experts en tabacologie qui s'est tenue le 19 janvier 2013 à la Chambre de Commerce. Sous le signe du sevrage tabagique, experts scientifiques, experts de terrains, coordinatrice du programme de sevrage se sont côtoyés pour faire de cette réunion une réussite honorée par la présence – une fois encore – de Mars Di Bartolomeo.

Dr Anne-Marie Bilas

Et c'est au Ministre de la Santé qu'es revenu, après une courte introduction du Dr Schlesser, d'ouvrir la séance en rappelant que cela fait quelques années que le combat contre le tabac a débuté, tant au niveau du tabagisme actif que passif, rappelant au passage que le tabac est premier au hit parade de la mortalité et des maladies cardiovasculaires et pulmonaires.

Les remerciements du ministre sont justifiés: il y a 10 ans, le Luxembourg était très mal classé au niveau européen avec ses 32-33% de fumeurs chez les plus de 15 ans. Aujourd'hui, il est bien classé avec 22-23% de fumeurs occasionnels et 18-19% de fumeurs réguliers, même si l'on note une certaine stagnation ces deux dernières années.

La cause: *«les messages clairs qui ont été véhiculés, non seulement au niveau santé, mais également du vivre ensemble»*, note Mars Di Bartolomeo.

«Le nouveau projet est en bonne voie, même si quelques réticences persistent. La règle est: ne pas fumer dans les lieux publics, immédiatement dans la plupart, avec une certaine tolérance pour quelques très petits bistrots. Mais il faut aussi relancer les programmes de sevrage, qui ont précédemment montré de bons résultats (sur 1000 participants, un tiers a été jusqu'au bout avec à la clé un arrêt définitif).»

Et de saluer le fait de trouver réunis, une même matinée, spécialistes et généralistes, car *«si les uns voient les conséquences directes du tabac, les autres voient les personnes dès le départ et peuvent donner les bons messages».* ■

Le poids de la BPCO

(Dr M. Schlesser)

Le tabagisme n'influence pas seulement le système respiratoire : il modifie le métabolisme général d'une façon telle que l'on peut maintenant parler d'une toxicité systémique, avec son lot de répercussions délétères allant de la modification de la tolérance immunitaire aux mutations génétiques multiples.

Une des pathologies classiques dues au tabagisme est la bronchopathie chronique obstructive (BPCO), touchant 30.000 personnes au Luxembourg, dont la moitié seulement sont diagnostiquées, souvent à un stade tardif.
Selon la définition de Fletcher (1957), la BPCO correspond à une altération pulmonaire se manifestant par une diminution du VEMS. Classiquement, on considérait que plus le stade était avancé, plus les symptômes étaient importants, plus les exacerbations étaient nombreuses. Ce principe doit aujourd'hui être revu: une BPCO stade II peut être plus symptomatique qu'une autre stade IV définies par le seul VEMS. Il n'en reste pas moins vrai que deux tiers des patients avec une BPCO stade IV seront les plus symptomatiques et présenteront le plus grand nombre d'exacerbations.
D'autres facteurs doivent cependant être pris en compte: impact du tabagisme sur le poumon en croissance (in utero, durant toute l'enfance et l'adolescence, le tabagisme même passif entraîne une diminution significative du capital pulmonaire), hyperréactivité bronchique associée, vitesse de déclin du VEMS, masse musculaire, fréquence des exacerbations, BMI, sexe, emphysème, bronchectasies, co-morbidités… La nouvelle classification de Gold (novembre 2011) a introduit un phénotypage plus précis. L'intérêt de la catégorisation en sous-types permet aussi de personnaliser la thérapeutique. Par exemple, les corticoïdes inhalés sont indispensables chez les patients présentant de nombreuses exacerbations aiguës alors qu'ils sont inutiles en l'absence de phénomènes aigus, quel que soit le VEMS. Sachant que l'exacerbation aiguë a des conséquences économiques majeures (hospitalisation, antibiotiques,…), mais également sur la qualité de vie (altérée durant 7 à 8 semaines), on comprend tout l'intérêt d'affiner le diagnostic.

La BPCO relève d'une sensibilité individuelle et touchera 20 à 30% des fumeurs, avec les manifestations variables, allant du type pinkpuffer au blue bloater. La clinique et la génomique se rejoignent. Les conséquences métaboliques sont aussi bien connues, alliant la perte musculaire, l'ostéoporose, la tendance dépressive et la cachexie (pinkpuffer) ou l'obésité (blue bloater). Ces co-morbidités en relation directe avec la maladie princeps sont également à considérer. La dépression influence directement la survie, et la masse musculaire semble être un facteur pronostique plus important que la capacité pulmonaire restante et est en relation inversément proportionnelle au nombre d'exacerbations…
La mortalité liée à la BPCO continue à augmenter très significativement. On projette qu'elle sera la 2e ou 3e cause de mortalité en 2020-2025. Il est dès lors primordial de la considérer comme une maladie systémique, de dépister les stades précoces (moment où la perte fonctionnelle pulmonaire est la plus importante), notamment par la spirométrie au cabinet du médecin généraliste, de mieux catégoriser les malades et d'adapter les traitements de façon personnalisée. ■

Dr Hélène de la Barrière
Pneumologue (CHL)

L'expert du mois

Le saviez-vous ?

Le Dr de la Barrière est originaire de Bretagne, où la mucoviscidose connaît une incidence plus élevée que dans d'autres régions.

Elle l'a dit :

«Pour un enfant qui naît aujourd'hui atteint de mucoviscidose, l'espérance de vie est de cinquante ans, contre 7 ans dans les années soixante.»

…A LIRE EN PAGE 42

Votre partenaire en formation continue

Pfizer

Aspects cardiaques

(Dr D. Wagner)

Une cigarette manufacturée contient 4000 substances, dont la nicotine est la mieux étudiée. Nicotine, radicaux libres, cadmium… les conséquences systémiques sont nombreuses: augmentation de l'agrégation plaquettaire, dysfonction endothéliale, effet prothrombotique, vasoconstriction et vasospasmes coronaires, activation du système sympathique et ses conséquences, impact sur la libération du NO (polycythémie, effet pro-arythmogène, hypoxémie).

L'étude ESANDE a étudié a posteriori les facteurs de risque et les caractéristiques socio-économiques de 4500 patients référés en coronarographie en 2008 et 2009. Les facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV) classiques tels l'HTA et l'hypercholestérolémie ont été retrouvés dans les 2 sexes comme facteurs majeurs, mais 70% des sujets étaient fumeurs. Les facteurs liés à l'obésité apparaissent en gradient inversément proportionnel au niveau socio-économique, tout comme le tabagisme masculin. Par contre, le tabagisme est plus important chez les femmes les plus scolarisées. Globalement, les fumeurs connaissent mal les méfaits du tabac, et le niveau socioéconomique influence directement le degré d'information. Intéressant: la première source d'information est le médecin généraliste, et non les campagnes médiatiques dont l'impact est secondaire. Ces résultats confirment l'importance du rôle des responsables de santé dans les stratégies préventives appropriées.

L'étude LUCKY a montré que les infarctus chez les patients de moins de 50 ans touchaient des fumeurs dans plus de 80% des cas. Il en est de même pour le risque de dilatation coronaire qui est faible chez les sujets de moins de 50 ans non fumeurs.

Il est dès lors fort surprenant de constater qu'un mois après leur infarctus, un tiers des patients fument encore et que le nombre de fumeurs réaugmente progressivement avec le temps. Le rôle d'information du généraliste est ici primordial. ■

Approche pharmacologique de l'arrêt du tabac

(Prof. L. Galanti)

La dépendance au tabac est double, physique et psychologique. Son traitement doit dès lors considérer ces deux aspects par un accompagnement personnalisé.

La dépendance physique est à l'origine d'un syndrome de sevrage. Celui-ci se manifeste par un sentiment de frustration, de colère, une irritabilité, une agitation, de l'anxiété, une altération de l'humeur pouvant aller jusqu'à la dépression, des troubles du sommeil et des difficultés de concentration. Tout ceci dure en moyenne 4 semaines; l'augmentation de l'appétit et la prise de poids peuvent durer plus de 10 semaines. Ce syndrome se différencie du «craving» (pulsion à fumer) qui sera abordé ultérieurement.

Sur le plan psychologique, fumer est perçu par le fumeur comme une récompense, un plaisir, une détente, un moyen de gérer le stress, voire une compagnie et un soutien. La nicotine, agoniste de l'acétylcholine, se fixe sur les récepteurs nicotiniques des neurones dopaminergiques, libérant la dopamine qui intervient dans la zone cérébrale de la récompense. D'autres récepteurs sont aussi impliqués (Gaba, glutamate…).

Pour aider à la prise en charge du sevrage, 4 types de médicaments sont à notre disposition: les substituts nicotiniques sous différentes formes (NRT), la varénicline (Champix©), le bupropion (Zyban©) et, en seconde intention, la nortriptyline.

Les substituts nicotiniques (NRT):

L'objectif thérapeutique sera de réduire l'envie de fumer: diminuer le craving et les symptômes de sevrage, atténuer l'effet de récompense en fumant. La posologie «standard» sera la plus proche de la dose fournie par le tabagisme et adaptée au besoin subjectif de chaque fumeur. Des données biologiques peuvent également aider (dosage de la cotinine urinaire ou salivaire). En principe, le traitement dure 8 à 12 semaines mais l'efficacité est supérieure si la durée est prolongée, l'arrêt précoce étant a contrario un facteur de risque majeur de rechute. Les différentes formes de substituts nicotiniques seront avantageusement combinées en cas de besoin.

Les NRT restent le traitement de 1er choix; ils ne comportent aucune contre-indication absolue, sont considérés «safe» chez le coronarien, ne constituant pas un FR indépendant de pathologie CV aiguë mais imposant une surveillance (2 semaines) dans

LIPITOR®
atorvastatine

Réduction puissante du LDL-C / Protection CV*

LIP113Z0015084-03/2013

Pfizer

* notice scientique Lipitor®
Pour des informations sur la sécurité de notre produit, veuillez consulter la notice ci-jointe

essentials
we do more than just copy

DENOMINATION DU MEDICAMENT Lipitor 10 mg comprimés pelliculés Lipitor 20 mg comprimés pelliculés Lipitor 40 mg comprimés pelliculés Lipitor 80 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Lipitor 10 mg: comprimés pelliculés blancs et ronds, avec la mention ´10´ gravée sur une face et ´ATV´ sur l'autre. Lipitor 20 mg: comprimés pelliculés blancs et ronds, avec la mention ´20´ gravée sur une face et ´ATV´ sur l'autre. Lipitor 40 mg: comprimés pelliculés blancs et ronds, avec la mention ´40´ gravée sur une face et ´ATV´ sur l'autre. Lipitor 80 mg: comprimés pelliculés blancs et ronds, avec la mention ´80´ gravée sur une face et ´ATV´ sur l'autre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Hypercholestérolémie Lipitor est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. Lipitor est également indiqué pour diminuer les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérèse des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. Prévention des maladies cardiovasculaires Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue de premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie Avant de commencer un traitement par Lipitor, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par Lipitor. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-cholestérol, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. *Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)* Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. *Hypercholestérolémie familiale hétérozygote* Le traitement par Lipitor doit débuter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40mg d'atorvastatine par jour. *Hypercholestérolémie familiale homozygote* Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérèse du LDL-cholestérol) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. *Prévention des maladies cardiovasculaires* Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du LDL- cholestérol (LDL) fixés par les recommandations en vigueur. *Insuffisance rénale* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). *Insuffisance hépatique* LIPITOR doit être utilisé avec précaution chez patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). LIPITOR est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). *Utilisation chez le sujet âgé* Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale. *Population pédiatrique Hypercholestérolémie :* L'utilisation pédiatrique doit être mise en œuvre seulement par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0,5 mg/kg, sont limitées. L'expérience est limitée chez les enfants âgés de 6 à 10 ans (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population. Mode d'administration LIPITOR est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quelque soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. **CONTRE INDICATIONS** Lipitor est contre-indiqué chez les patients : présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament; atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale ; chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables **EFFETS INDESIRABLES** Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par LIPITOR ; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issues d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10.000, < 1/1 000) ; très rare (≤ 1/10.000). Infections et infestations Fréquent : nasopharyngite. Affections hématologiques et du système lymphatique Rare : thrombocytopénie. Affections du système immunitaire Fréquent : réactions allergiques. Très rare : anaphylaxie. Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquent : hyperglycémie Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie. Affections psychiatriques Peu fréquent : cauchemars, insomnie. Affections du système nerveux Fréquent: céphalées. Peu fréquent: vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare : neuropathie périphérique. Affections oculaires Peu fréquent : vision floue. Rare : troubles visuels. Affections de l'oreille et du labyrinthe Peu fréquent : acouphènes. Très rare : perte d'audition. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis. Affections gastro-intestinales Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent : vomissements, douleur abdominales hautes et basses, éructation, pancréatite. Affections hépatobiliaires Peu fréquent : hépatite. Rare : cholestase. Très rare : insuffisance hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopécie. Rare : œdème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif Fréquent : myalgies, arthralgies, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. Affections des organes de reproduction et du sein Très rare : gynécomastie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, œdème périphérique, fatigue, pyrexie. Investigations Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent : leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant Lipitor. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par Lipitor. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous Lipitor, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par Lipitor (voir rubrique 4.4). Population pédiatrique La base de données cliniques de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Affections du système nerveux Fréquent : Céphalées Affections gastro-intestinales Fréquent : Douleur abdominale Investigations Fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : Troubles sexuels. Dépression. Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme. Diabète sucré : La fréquence dépendra de la présence ou l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun ≥ 5,6 mmol/l , IMC>30kg/m², triglycérides élevées, antécédents d'hypertension). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** PFIZER S.A., Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes thermoformées): BE184082 Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307727 Lipitor 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes thermoformées): BE184073 Lipitor 20 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307736 Lipitor 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes thermoformées): BE184064 Lipitor 40 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307745 Lipitor 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes thermoformées): BE232933 Lipitor 80 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307754 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : Lipitor 10 mg, Lipitor 20 mg et Lipitor 40 mg : 23/06/1997. Lipitor 80 mg : 11/03/2002. Date de renouvellement de l'autorisation: 21/01/2008 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 04/2012 12D12 **DELIVRANCE** Sur prescription médicale.

le décours immédiat d'un infarctus avec troubles du rythme sévères ou en cas d'angor instable. Ils ne sont pas contre-indiqués et ont fait preuve d'efficacité chez les dépressifs. Il s'agit du seul traitement autorisé en cas de grossesse, de préférence sous forme orale (le patch pour 16h étant autorisé en cas d'impossibilité de la forme orale), en cas d'allaitement (forme orale à distance des têtées), chez les adolescents (de préférence forme orale). La persistance d'un tabagisme actif résiduel n'est pas non plus une contre-indication; elle sera le signe d'un sous-dosage et appellera une adaptation thérapeutique.

Le bupropion (Zyban©)

C'est un antagoniste non compétitif non sélectif de la nicotine; il a un effet agoniste indirect en inhibant sélectivement la recapture de noradrénaline, d'adrénaline et faiblement de sérotonine. Sa concentration maximale est atteinte en 2 à 3 heures, le steady state en une semaine. Il est éliminé par voie urinaire, accessoirement par les fécès. Sa métabolisation via le CYT P2B6 donne des métabolites inactifs. Il a un effet inhibiteur sur le CYP2D6.
L'effet secondaire le plus fréquent est l'insomnie (20%); une sécheresse buccale est décrite dans 5 à 15% des cas. Les crises convulsives ne sont pas plus fréquentes qu'avec d'autres antidépresseurs (0.1%). Précautions en cas d'antécédents épileptiques, de troubles du SNC, de personnalités bipolaires, de trouble du comportement alimentaire, de cirrhose sévère, de sevrage associé (alcool, benzodiazépines…) ou lors de co-médication (IMAO, CYP2B6 /CYP2D6).
Le Zyban© est remboursé pour les BPCO stade II ou plus.

La varénicline (Champix©)

Il s'agit d'un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques alpha4bêta2, agoniste des récepteurs alpha 7, dont l'effet est antagoniste de la nicotine. Il diminue juste ce qu'il faut la quantité de dopamine délivrée, assez pour masquer le syndrome de sevrage, insuffisamment pour induire une dépendance. Faiblement métabolisée (<10%), elle engendre peu d'interférences médicamenteuses.
Le traitement débutera par 0.5mg/j pendant 3 jours, suivi par 2x0.5mg/j pendant 4 jours puis 2x1mg/j et se prolongera 12 semaines voire plus. Arrêt du tabac au cours de la 2e semaine.
Les effets secondaires essentiels sont des nausées, légères, le plus souvent transitoires. Les rêves anormaux (agréables ou non) sont aussi bien connus (10-13%).
Précautions à prendre en cas de dépression sévère avec comportement suicidaire (voir encadré).
A noter que plusieurs études n'ont montré aucune différence significative par rapport au placebo sur les marqueurs ou événements cardiovasculaires, en ce compris en cas d'événement aigu.
Le remboursement est accordé 1x par patient.

La nortriptyline

Antidépresseur tricyclique, la nortriptyline inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Son efficacité est comparable aux NRT et au bupropion. Il existe cependant des contre-indications absolues, dont les pathologies cardiaques, rendant son usage de second choix. Son association aux NRT n'apporte rien. Seul intérêt: son faible coût.

Divers

Les anti-dépresseurs tout comme les anxiolytiques ne se sont pas révélés efficaces pour aider au sevrage. La cigarette électronique n'a pas encore fait l'objet d'études pour être validée.
Le vaccin est évoqué périodiquement; il stimule la formation d'Ac anti-nicotine qui formeront un complexe Ag-Ac trop volumineux pour traverser la barrière hémato-encéphalique, ce qui diminue la concentration cérébrale en nicotine. Une étude de 2012 ne permet pas de démontrer son efficacité.
Enfin, d'autres molécules ciblant les récepteurs au Gaba/glutamate, dopaminiques D1,… sont à l'étude. ■

Alarmisme: un soufflé qui retombe

Quid des conséquences cardiovasculaires et des suicides qui ont défrayé la chronique ?
Une étude de cohorte (2007-2010) montre une complication CV dans 6.9 cas/an/1000 personnes avec la varénicline versus 7.1 avec le bupropion, différence non significative, tant pour les événements majeurs (syndrome coronaire aigu, AVC, mortalité CV) que pour les événements mineurs. Le RR est de 1.24 en cas d'antécédents CV, de 0.83 en l'absence d'antécédent.

En 2008, la FDA a recommandé un suivi de l'humeur lors de la prescription de varénicline, en 2009, la même recommandation est publiée pour le bupropion. Une étude de cohorte comparant la varénicline, le bupropion et les NRT, publiée en 2009, montre l'absence de majoration du risque d'automutilation, d'idée suicidaire ou de dépression. Un an plus tard, une autre étude confirme l'absence de différence significative en matière de troubles psychiatriques (hormis les troubles du sommeil, RR 1.7) chez les patients sous varénicline versus placebo et aucun suicide chez les 3091 patients sous varénicline. De même, en cas de pathologie mentale pré-existante, il n'y a pas de majoration significative des symptômes comparativement aux NRT.

Message à retenir

Quel que soit le traitement choisi, son impact est favorable par rapport au placebo. En monothérapie, l'abstinence tabagique est doublée à 6 mois avec un seul type de NRT, triplée avec une combinaison de NRT (patch + forme orale), tout comme avec la varénicline en monothérapie. L'association de NRT et varénicline peut aussi être intéressante. En 1ère intention, les NRT seront donc utilisés; le bupropion est une alternative en cas d'inefficacité ou d'intolérance mais il faudra être vigilant aux interférences médicamenteuses. Son association aux NRT reste à valider. La varénicline est plus efficace en monothérapie si elle est bien tolérée et ne présente que très peu d'interférences thérapeutiques. Son indication n'est pas validée actuellement chez les adolescents. Son efficacité est comparable pour le traitement de la rechute. La nortriptyline est une alternative de 2e ligne, peu coûteuse mais contre-indiquée en cas de cardiopathie.
Le choix thérapeutique dépend de nombreux facteurs, parmi lesquels la préférence du patient informé, les tentatives antérieures de sevrage, la motivation… Un traitement de longue durée ainsi qu'un suivi personnalisé restent indispensables à la réussite.

Du craving au risque suicidaire

(Dr I. Berlin)

La cigarette active le système méso-limbique, centre de la récompense et du plaisir. Le tabac facilite la neurotransmission par stimulation des récepteurs nicotiniques, libérant la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine.

L'arrêt du tabac diminue le plaisir véhiculé par la libération de dopamine, induisant un syndrome de manque. Le système noradrénergique n'est plus stimulé, ce qui, au niveau central majore l'anxiété et altère l'humeur; au niveau périphérique, la lipolyse diminue. La sérotonine est un régulateur de la faim et de l'humeur. Le système cholinergique est impliqué dans les fonctions cognitives: l'arrêt du tabagisme majore le temps de réaction.

Le craving est une envie impérieuse de fumer. C'est un symptôme cardinal, souvent à l'origine de la rechute tabagique. Apparaissant en quelques secondes comme un flash intense qui dure quelques minutes, son étude est difficile par les moyens classiques tels que les questionnaires de dépendance. Des outils spécifiques comme la MNWS craving ou l'échelle visuelle analogique (à valider) peuvent être utiles pour le suivi. Ignoré dans la définition de syndrome de sevrage du DSM IV, il sera probablement introduit dans la 5e version et est déjà pris en compte dans la liste des symptômes ICD 10 publiée par l'OMS.

Un craving non assouvi aura des conséquences multiples: à la 30e minute, majoration du temps de réaction, de la colère, de l'envie, à la 60e minute, augmentation de l'anxiété, à 2h, majoration de la tristesse. L'effet sur la faim est plus lointain.
Contrairement aux idées reçues, le craving est maximal avant le sevrage et diminue progressivement avec la durée de l'abstinence mais peut persister plusieurs années, contrairement au syndrome de sevrage.
Un faible taux de craving est le meilleur facteur prédictif du maintien de l'abstinence, facteur nettement supérieur au degré de dépendance ou aux autres symptômes de sevrage.

L'anxiété induite par le sevrage est diminuée significativement déjà après une semaine d'abstinence et continue à diminuer durant plusieurs semaines,

corno®
molsidomine

contrairement aux non-abstinents chez qui elle augmente. Une étude très récente montre qu'à 6 mois, l'anxiété est plus faible chez les abstinents que chez les non-abstinents, tenant compte des co-morbidités psychiatriques. Le score global des symptômes de sevrage s'améliore jusqu'à 3 mois. L'humeur dépressive est améliorée chez les abstinents par rapport aux non-abstinents chez qui le traitement par placebo montre une majoration de la dépression. Un traitement antidépresseur peut être utile mais n'aide pas à arrêter de fumer. A long terme, l'abstinent se dit plus heureux, retire des bénéfices cognitifs, psychologiques (anxiété/dépression), cardiovasculaires et respiratoires…

Tendances suicidaires

L'attitude suicidaire est d'étiologie multifactorielle. Lorsque l'on examine les facteurs de risque de suicide et ceux du tabagisme, on trouve de nombreux points communs: facteurs génétiques, retard de croissance intra-utérin, événements défavorables durant l'enfance, personnalité impulsive, troubles neuro-endocriniens tels la dysfonction sérotoninergique ou l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire…. Les troubles psychiatriques et les maladies physiques sont aussi des FR de tabagisme. Il n'est donc pas aisé d'établir la relation entre tabagisme et suicide: co-morbidités psychiatriques communes ? relations de cause à effet directes ou indirectes ?

L'hypothèse physiopathologique actuelle implique l'hypoxémie qui serait l'élément majorant le risque suicidaire (quelle que soit son origine), agissant par la tryptophane hydroxylase oxygéno-dépendante qui est impliquée dans la voie sérotoninergique.

Il existe une relation entre la quantité de tabac consommé par jour et le suicide; cette relation dose-dépendante entre nombre de cigarettes fumées/jour et risque suicidaire persiste après ajustement pour les facteurs de confusion potentiels démographiques et consommation d'alcool. Il n'y a pas de corrélation entre la quantité fumée et le mode suicidaire violent/non violent.

Une étude montre cependant l'absence de majoration du risque suicidaire chez le tabagique après ajustement pour la consommation importante d'alcool et le bien-être mental. Elle conclut que la relation suicide/tabagisme passe par une co-morbidité psychiatrique et n'a donc pas d'impact direct.

On constate toutefois une relation directe entre l'âge de la 1ère cigarette et le risque de geste suicidaire: plus le début de tabagisme est précoce, plus le risque suicidaire est élevé, plus le degré de dépendance est important, plus le sevrage est difficile, plus les co-morbidités sont présentes.

L'étude NESARC, incluant 49.000 patients suivis de 2001 à 2005, montre que la dépendance à la nicotine majore le risque suicidaire relatif à 1.42. Après 1 an d'abstinence, l'attitude suicidaire diminue mais après ajustement des facteurs confondants psychiatriques, cette diminution disparaît (approche transversale). En étude longitudinale, la même cohorte montre une association du tabagisme à l'attitude suicidaire, comme facteur indépendant, avec majoration du risque relatif de 41%. Après 3 ans d'abstinence, le risque diminue mais persiste comparativement à ceux qui n'ont jamais fumé; à plus de 4 ans d'abstinence, le risque est normalisé. Le risque est plus élevé si le début du tabagisme remonte à moins de 4 ans par rapport aux fumeurs qui ont continué à fumer durant ces 4 ans. La situation de rechute est le moment où le risque suicidaire est le plus important. ■

Le tabagisme est un facteur de risque indépendant d'attitudes suicidaires et probablement de suicide. La relation de cause à effet est difficile à établir mais pourrait passer par l'hypoxémie. Le risque suicidaire est maximal en période de rechute et chez les nouveaux fumeurs. Le risque reste constant chez les fumeurs persistants et il faut 4 ans d'abstinence pour qu'il soit normalisé.

Vos patients BPCO veulent-ils profiter davantage de la vie?

PP 48,31 €

Symbicort®
budésonide/formotérol

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT SYMBICORT forte Turbohaler 320 microgrammes/9 microgrammes/inhalation, poudre pour inhalation. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque dose délivrée (dose qui sort de l'embout buccal) contient 320 microgrammes/inhalation de budésonide et 9 microgrammes/inhalation de fumarate de formotérol dihydraté. Chaque dose mesurée contient 400 microgrammes/inhalation de budésonide et 12 microgrammes/inhalation de fumarate de formotérol dihydraté. Excipient: 491 microgrammes de lactose monohydraté par dose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre pour inhalation. Poudre blanche. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Asthme** SYMBICORT est indiqué pour le traitement régulier de l'asthme lorsque l'usage d'une combinaison (un corticostéroïde inhalé et un agoniste β_2-adrénergique à longue durée d'action) est indiqué: - soit chez des patients qui ne sont pas suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β_2-adrénergiques à courte durée d'action utilisés quand nécessaire ; - soit chez des patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β_2-adrénergiques à longue durée d'action. **BPCO** Traitement symptomatique des maladies pulmonaires chroniques obstructives (BPCO) sévères (FEV1<50% de la valeur normale prédite) et en cas d'antécédent d'exacerbations répétées, chez des patients qui ont des symptômes significatifs en dépit d'un traitement régulier par bronchodilatateurs à longue durée d'action. **4.2 Posologie et mode d'administration** Voie d'administration: voie inhalée. **Asthme** SYMBICORT n'est pas destiné au traitement initial de l'asthme. La posologie des composants de SYMBICORT est déterminée sur base individuelle et doit être adaptée à la sévérité de la maladie. Il faudra en tenir compte non seulement lorsque l'on commence un traitement avec une combinaison, mais également lorsque la dose d'entretien est adaptée. Si un patient individuel devait avoir besoin d'une combinaison de doses différentes de celles qui sont disponibles dans l'inhalateur contenant la combinaison, il faudrait prescrire les doses requises d'agonistes β_2-adrénergiques et/ou de corticostéroïdes dans des inhalateurs séparés. *Doses recommandées: Adultes (18 ans et plus):* 1 inhalation deux fois par jour. Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 2 inhalations deux fois par jour maximum. *Adolescents (12-17 ans):* 1 inhalation deux fois par jour. L'état des patients doit être régulièrement réévalué par le médecin, afin que la posologie de SYMBICORT reste optimale. La dose doit être ajustée à la plus petite dose possible qui permette un contrôle efficace des symptômes. Lorsque le contrôle à long terme des symptômes est maintenu à la dose minimale recommandée, l'étape suivante peut inclure un test avec uniquement un corticostéroïde inhalé. Dans la pratique de tous les jours, lorsque l'on obtient le contrôle des symptômes avec une administration biquotidienne, une adaptation à la plus petite dose efficace pourrait inclure un passage à une seule administration par jour de SYMBICORT, lorsque selon l'avis du prescripteur un bronchodilatateur à longue durée d'action est nécessaire pour maintenir le contrôle. L'augmentation de l'utilisation séparée d'un bronchodilatateur à action rapide indique une aggravation de l'état sous-jacent et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme. *Enfants (6 ans et plus):* une dose plus faible est disponible pour les enfants de 6 à 11 ans. *Enfants de moins de 6 ans:* étant donné que les données disponibles sont limitées, SYMBICORT n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 6 ans. SYMBICORT forte doit être utilisé uniquement en tant que traitement d'entretien. Des dosages plus faibles sont disponibles pour le traitement d'entretien et des symptômes par SYMBICORT. **BPCO** *Doses recommandées: Adultes:* 1 inhalation deux fois par jour **Information générale** *Groupes particuliers de patients:* Il n'y a pas d'exigence spécifique relative à la dose chez les personnes âgées. On ne dispose pas de données relatives à l'usage de SYMBICORT chez les patients dont l'activité hépatique ou rénale est perturbée. Comme le budésonide et le formotérol s'éliminent principalement par métabolisation au niveau du foie, on peut s'attendre à une exposition plus importante chez les patients atteints d'une cirrhose sévère du foie. *Instructions pour un usage correct du SYMBICORT Turbohaler* : L'inhalateur est actionné par le flux inspiratoire ce qui signifie que, lorsque le patient inhale à travers l'embout buccal, la substance suivra la direction de l'air inspiré dans les voies respiratoires. **N.B. :** Il est important de donner au patient les instructions suivantes : - lire attentivement le mode d'emploi dans la notice accompagnant chaque inhalateur SYMBICORT Turbohaler - inspirer avec force et profondeur à travers l'embout buccal afin d'assurer une délivrance optimale de la dose au niveau des poumons - ne jamais expirer dans l'embout buccal - replacer le couvercle de l'inhalateur SYMBICORT Turbohaler après utilisation - se rincer la bouche avec de l'eau après avoir inhalé la dose d'entretien afin de minimiser le risque de développer du muguet dans l'oropharynx. Il est possible que le patient ne perçoive ni ne sente le goût du médicament lorsqu'il utilise l'inhalateur SYMBICORT Turbohaler, cela s'explique par la faible quantité de substance inhalée. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité (allergie) au budésonide, au formotérol ou au lactose (qui contient de faibles quantités de protéines lactiques). **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Il est conseillé de diminuer la dose progressivement lorsque le traitement doit être interrompu et donc de ne jamais arrêter brusquement le traitement. Si les patients jugent que le traitement est inefficace ou s'ils dépassent la dose maximum recommandée de SYMBICORT, ils doivent faire l'objet d'un examen médical (voir rubrique 'Posologie et mode d'administration'). L'augmentation de l'utilisation séparée d'un bronchodilatateur de secours indique une aggravation de l'état sous-jacent et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme. Une détérioration soudaine et progressive du contrôle de l'asthme ou de la BPCO peut menacer la vie du patient. Le patient doit dès lors être soumis sans tarder à un examen médical. Il faut alors envisager de renforcer le traitement par corticostéroïdes, p. ex. un traitement par corticostéroïdes oraux, ou une antibiothérapie en cas d'infection. Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur médicament de crise. On rappellera aux patients d'utiliser leur dose d'entretien de SYMBICORT comme prescrit, même en l'absence de symptômes. Dès que les symptômes d'asthme sont contrôlés, on peut envisager de diminuer progressivement la dose de SYMBICORT. Il est important de réévaluer régulièrement les patients chez qui le traitement est arrêté progressivement. On doit utiliser la plus faible dose qui soit efficace de SYMBICORT (voir rubrique 'Posologie et mode d'administration'). Les patients ne peuvent pas commencer un traitement avec SYMBICORT lors d'une exacerbation ni en cas d'aggravation significative ou de détérioration aiguë de l'asthme. Des effets indésirables sévères liés à l'asthme et des exacerbations peuvent se produire pendant un traitement par SYMBICORT. On doit demander aux patients de continuer leur traitement, mais ils doivent être resoumis à un examen médical aussi longtemps que les symptômes d'asthme ne sont pas sous contrôle ou s'ils s'aggravent après le début du traitement avec SYMBICORT. Comme pour d'autres thérapies par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut apparaître, associé immédiatement après l'inhalation à un "wheezing" accru (respiration difficile avec bruit sifflant) et un essoufflement. Si le patient souffre de bronchospasme paradoxal, SYMBICORT doit être arrêté immédiatement, et le patient doit être réévalué et si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement (voir rubrique 'Effets indésirables'). Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticostéroïdes inhalés, principalement lorsque des doses élevées sont prescrites pendant de longues périodes. Ces effets apparaîtront probablement beaucoup moins souvent lors d'un traitement par inhalation que lors d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont: syndrome de Cushing, caractéristiques cushingoïdes, suppression de la fonction des glandes surrénales, ralentissement de la croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale des os, cataracte et glaucome, et plus rarement, un ensemble d'effets psychologiques ou comportementaux incluant une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, de l'anxiété, de la dépression ou de l'agressivité (particulièrement chez les enfants) (voir rubrique 'Effets indésirables'). Il est conseillé de contrôler régulièrement la taille des enfants traités à long terme par des corticostéroïdes à inhaler. En cas de retard de croissance, le traitement sera revu dans le but de réduire la dose du corticostéroïde à inhaler à la dose la plus basse qui assure si possible un contrôle effectif des symptômes d'asthme. Il faudra soigneusement mettre en balance les avantages de la corticothérapie et les risques possibles d'un ralentissement de la croissance. Il faudra également envisager d'adresser le patient à un spécialiste en pneumologie pédiatrique. Des données limitées provenant d'études à long terme semblent indiquer que la plupart des enfants et des adolescents traités par du budésonide à inhaler atteignent finalement leur taille cible à l'âge adulte. Toutefois, on a observé un petit retard de croissance initial mais temporaire (environ 1 cm). Celui-ci survient en général pendant la première année de traitement. Il faut tenir compte d'effets possibles sur la densité osseuse, notamment chez les patients qui prennent des doses élevées pendant des périodes prolongées et qui présentent des facteurs de risque coexistants d'ostéoporose. Les études à long terme du budésonide à inhaler chez l'enfant recevant en moyenne des doses de 400 microgrammes/jour (dose mesurée) ou chez l'adulte recevant en moyenne des doses de 900 microgrammes/jour (dose mesurée) n'ont montré aucun effet significatif sur la densité minérale osseuse. On ne dispose d'aucune information sur l'effet du SYMBICORT à doses plus élevées. Si l'on suspecte une perturbation de la fonction surrénale, due à une thérapie systémique antérieure par stéroïdes, il faut envisager avec prudence le passage à un traitement par SYMBICORT. Les bénéfices du traitement par budésonide inhalé réduisent normalement la nécessité de recourir aux corticoïdes oraux, mais le risque de diminution de la réserve surrénalienne peut persister pendant une durée considérable chez les patients auparavant traités par corticoïdes oraux. Le retour à la normale de la fonction surrénalienne pouvant intervenir longtemps après l'arrêt de la corticothérapie orale, le risque de diminution de la réserve surrénalienne peut persister pendant une durée importante chez les patients corticodépendants passés des corticoïdes oraux au budésonide inhalé. Dans ce contexte, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien doit faire l'objet d'une surveillance régulière. Le traitement prolongé par corticoïdes inhalés à fortes doses, notamment à des doses supérieures aux doses recommandées, peut également entraîner une inhibition surrénalienne cliniquement significative. Par conséquent, une corticothérapie systémique adjuvante de précaution doit être envisagée lors des périodes de stress telles que des infections sévères ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue. La diminution rapide de la dose de corticoïdes peut entraîner une insuffisance surrénale aiguë. Celle-ci peut se manifester au travers de signes et symptômes plutôt vagues, qui peuvent notamment inclure anorexie, douleurs abdominales, perte de poids, fatigue, céphalées, nausées, vomissements, altération de la conscience, crises convulsives, hypotension et hypoglycémie. La corticothérapie systémique adjuvante ou le traitement par budésonide inhalé ne doivent pas être interrompus brutalement. Lors du passage d'un traitement par voie orale à SYMBICORT, une diminution de l'action systémique du corticoïde est habituellement ressentie, ce qui peut se traduire par l'apparition de symptômes allergiques ou arthritiques tels qu'une rhinite, un eczéma et des douleurs musculaires et articulaires. Un traitement spécifique de ces troubles doit être instauré. Une insuffisance de l'effet glucocorticoïde global doit être soupçonnée dans les rares cas où des symptômes tels que fatigue, céphalées, nausées et vomissements sont observés. Il est alors parfois nécessaire d'augmenter temporairement la dose de glucocorticoïdes oraux. Les patients doivent se rincer la bouche avec de l'eau après chaque inhalation de la dose d'entretien, afin de limiter au maximum le risque d'infection par candida au niveau de l'oropharynx. Il faut éviter l'usage concomitant de l'itraconazole, du ritonavir ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP), Si l'on ne peut l'éviter, il faut allonger au maximum l'intervalle entre l'administration des médicaments susceptibles d'interagir. SYMBICORT doit être administré avec précaution aux patients atteints de thyréotoxicose, de phéochromocytome, de diabète sucré, d'hypokaliémie non traitée, de cardiomyopathie obstructive hypertrophique, de sténose aortique idiopathique subvalvulaire, d'hypertension sévère, d'anévrisme ou de tout autre trouble cardiovasculaire sévère, tel qu'une maladie cardiaque ischémique, de la tachyarythmie ou une insuffisance cardiaque sévère. La prudence s'impose lorsque l'on traite des patients présentant une prolongation de l'intervalle QTc. Le formotérol lui-même peut induire une prolongation de l'intervalle QTc. La dose et les besoins en corticostéroïdes inhalés doivent être réévalués chez les patients souffrant d'une tuberculose pulmonaire active ou latente, d'une infection virale ou d'une infection fongique des voies aériennes. De fortes doses d'agonistes β_2-adrénergiques peuvent induire une hypokaliémie susceptible d'être sévère. Un traitement concomitant d'agonistes β_2-adrénergiques avec des médicaments susceptibles de provoquer de l'hypokaliémie ou de renforcer un effet hypokaliémique, p. ex. des dérivés xanthiques, des stéroïdes et des diurétiques, peut augmenter les effets hypokaliémiques potentiels exercés par l'agoniste β_2-adrénergique. On accordera une attention particulière aux cas d'asthme instable avec utilisation variable de bronchodilatateurs destinés aux crises, aux cas d'asthme aigu sévère vu que l'hypoxie peut augmenter le risque associé et dans les autres circonstances pouvant augmenter le risque d'hypokaliémie. Dans ces cas, il est conseillé de suivre les taux sériques de potassium. Comme pour tous les agonistes β_2-adrénergiques, il faut envisager des contrôles supplémentaires de la glycémie, chez les patients diabétiques. SYMBICORT Turbohaler contient du lactose monohydraté (< 1 mg/inhalation). Cette quantité ne crée normalement aucun problème chez les patients intolérants au lactose. L'excipient, le lactose, contient de faibles quantités de protéines lactiques, ce qui peut provoquer des réactions allergiques. **4.5 Effets indésirables** Comme SYMBICORT contient à la fois du budésonide et du formotérol, il peut se produire des effets indésirables de même nature que ceux qui ont été rapportés pour chacun de ces composants. On n'a pas rapporté d'augmentation de ces effets indésirables suite à l'administration simultanée de ces deux composants. Les effets indésirables les plus fréquents liés au médicament sont les effets indésirables pharmacologiquement prévisibles d'un agoniste β_2-adrénergique, tels que tremblements et palpitations. Ils sont relativement légers et disparaissent en général après quelques jours de traitement. Dans une étude clinique de 3 ans portant sur l'utilisation du budésonide dans la BPCO, des ecchymoses et une pneumonie ont été observées à des fréquences respectives de 10% et de 6%, comparativement à 4% et 3% pour le groupe placebo (respectivement $p<0,001$ et $p<0,01$). Les effets indésirables associés au budésonide ou au formotérol sont repris ci-dessous, classés par classe d'organes et selon leur fréquence. Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). Tableau 1 **Classe de système d'organes Fréquence Effets indésirables** Infections et infestations Fréquent Infections par candida au niveau de l'oropharynx Affections du système immunitaire Rare Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, par exemple exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angioedème et réaction anaphylactique Affections endocriniennes Très rare Syndrome de Cushing, suppression surrénale, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse Troubles du métabolisme et de la nutrition Rare Hypokaliémie Très rare Hyperglycémie Affections psychiatriques Peu fréquent Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil Très rare Dépression, changements du comportement (principalement chez les enfants) Affections du système nerveux Fréquent Maux de tête, tremblements Peu fréquent Vertiges Très rare Troubles gustatifs Affections oculaires Très rare Cataracte et glaucomes Affections cardiaques Fréquent Palpitations Peu fréquent Tachycardie Rare Arythmies cardiaques, comme une fibrillation auriculaire, une tachycardie supraventriculaire, des extrasystoles Très rare Angine de poitrine, allongement de l'intervalle QTc Affections vasculaires Très rare Tension instable Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent Légère irritation de la gorge, toux, voix rauque Rare Bronchospasme Affections gastro-intestinales Peu fréquent Nausées Affections de la peau et du tissu sous-cutané Peu fréquent Ecchymoses Affections musculo-squelettiques et systémiques Peu fréquent Crampes musculaires L'infection par candida au niveau de l'oropharynx est due à la déposition du médicament. Conseiller au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque dose minimisera le risque. Les candidoses oropharyngées répondent généralement au traitement antifongique topique sans qu'il ne soit nécessaire d'interrompre la corticothérapie inhalée. Comme avec d'autres traitement par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut se produire très rarement, affectant moins d'une personne sur 10 000, avec un "wheezing" accru (respiration difficile avec bruit sifflant) et un essoufflement immédiatement après l'inhalation. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement. SYMBICORT doit être arrêté immédiatement, le patient doit être réévalué et si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Des effets systémiques des corticostéroïdes inhalés peuvent se produire, principalement lorsque des doses élevées sont prescrites pendant de longues périodes. Ces effets apparaîtront probablement beaucoup moins souvent lors d'un traitement par inhalation que lors d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont: syndrome de Cushing, caractéristiques cushingoïdes, suppression de la fonction des glandes surrénales, ralentissement de la croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale des os, cataracte et glaucome. Une augmentation de la sensibilité aux infections et un trouble de la capacité à s'adapter au stress peuvent aussi se produire. Les effets sont probablement dépendants de la dose, du temps d'exposition, de l'exposition concomitante et antérieure et de la sensibilité individuelle. Un traitement par agonistes β_2-adrénergiques peut se traduire par une augmentation des taux d'insuline, des acides gras libres, du glycérol, et des corps cétoniques dans le sang. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** NV AstraZeneca SA Rue Egide Van Ophem 110 B-1180 Bruxelles Tel: +32(0)2/370 48 11 **6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BE239741 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 26/08/2002 Date de renouvellement de l'autorisation : 14/07/2010 **9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date de mise à jour du texte : janvier 2012. Date de l'approbation du texte : 05/2012.

AstraZeneca

PUB-2244-11-2012

L'entretien motivationnel

(Dr C. Charpentier)

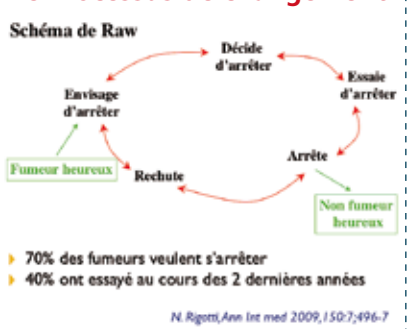
La motivation est l'ensemble des étapes psychologiques qui vont permettre la prise de décision et le passage à l'action. Elle fait intervenir la connaissance, connaissance de soi et de ses capacités, connaissance des bénéfices attendus.

Tout changement nécessite un désir suffisamment puissant pour être mis en œuvre et fonctionne par étapes: pré-contemplation (on y pense vaguement), contemplation (on l'envisage à terme), préparation (on le programme dans un futur proche), action (on essaye), maintenance (on réussit). On distinguera donc 4 catégories de fumeurs, en fonction de leur degré de motivation et de leur niveau de dépendance.

Le schéma de Raw (graphique) est une boucle dans laquelle on entre dès que l'on n'est plus un fumeur heureux de fumer, dès qu'il y a doute. Il est possible d'avancer ou de reculer à chaque étape. On en sort en devenant non-fumeur heureux et en accord avec soi-même.

Les chiffres sont éloquents: 70% des fumeurs disent vouloir arrêter de fumer, 46% projettent l'arrêt dans les 12 prochains mois, 30% ont essayé au cours de l'année précédente mais seulement 8% ont essayé un traitement.

Le Processus de changement



La motivation peut s'évaluer à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 0 à 10 qui permet une comparaison au cours de la même consultation et lors des consultations ultérieures.

L'entretien motivationnel (EM), recommandé dans toutes les guidelines, a pour objectif d'aider au changement. Il se veut ouvert, valorisant, empathique mais directif, centré sur le patient pour développer et renforcer ses motivations propres. C'est un outil qui fait appel à l'écoute en miroir et à la reverbalisation régulière. Le fumeur est souvent ambivalent et la balance décisionnelle devra être renforcée. Son état émotionnel doit être reconnu et respecté, tout en formulant une proposition concrète d'aide. L'EM permettra de dresser un relevé des gains et des pertes engendrés par l'arrêt du tabagisme. Le fumeur sera motivé lorsqu'il aura le double sentiment qu'il faut le faire (connaissance des risques) et qu'il a les ressources pour le faire. Le changement est un processus évolutif dont il faut respecter les étapes. Celles-ci peuvent être approchées par le PADIM: **P**osséder l'information, **A**ccepter l'information, **D**écider le changement, **I**nitier le changement et **M**aintenir le changement.

Le Processus de changement

- Approche du changement par les étapes du PADIM (Légeron)
  - **P**osséder l'information
  - **A**ccepter l'information
  - **D**écider le changement
  - **I**nitier le changement
  - **M**aintenir le changement
- Le changement est un processus psychologique évolutif dont il faut respecter les étapes.
- Adaptation des thérapeutiques à chacune des étapes.

Plus l'EM est long (> 20 minutes), plus il est efficace; 2 ou plusieurs EM sont plus efficaces qu'un seul. Un entretien téléphonique n'a pas fait preuve d'efficacité. La règle des 5A pourra être utilisée: Ask: demander le statut par rapport au tabac - Advise: conseiller - Assess: évaluer - Assist: assister (aide médicamenteuse) - Arrange: organiser un suivi rapproché.

En conclusions, la motivation est indispensable au changement durable, c'est la clé de la réussite. L'EM permet de faire le point de la situation du patient, d'évaluer sa motivation et de la renforcer grâce à une attitude empathique et valorisante. ■

Mesurer le CO au cabinet

(Dr P. Nys)

Le thérapeute dispose de plusieurs outils: le questionnaire de Fagerström permet d'évaluer la dépendance physique; la mesure du CO expiré, de pratique aisée et rapide au cabinet, quantifie visuellement et est utile à la prise de conscience du fumeur, à sa motivation et au suivi lors du sevrage; le dosage de la cotinine urinaire par HPLC, quantification chiffrée, sera un appoint appréciable en cas de cardiopathie, de grossesse ou de trouble psychiatrique.

La première consultation en vue d'un sevrage tabagique sera prolongée, de l'ordre de 45 minutes: historique de la relation au tabac, essais antérieurs de sevrages, circonstances de rechute (points faibles du patient), état émotionnel, consommations annexes (cannabis, chicha, alcool, café,…), avantages et les inconvénients du tabagisme actuel, craintes face à l'arrêt, avantages et inconvénients de l'arrêt. Elle inclura l'entretien motivationnel et se terminera par une prescription médicamenteuse écrite.

Lors des consultations suivantes, l'écoute sera l'élément dominant: consommation résiduelle, difficultés rencontrées. Il faut déculpabiliser le patient en échec (date d'arrêt non respectée, consommation résiduelle…), valoriser chaque progrès et adapter le traitement médicamenteux. On sera attentif aux affects dépressifs. La mesure du CO expiré est réalisée à titre comparatif, la tolérance au traitement évaluée et l'objectif du prochain RDV est fixé.

Toute consultation de médecine générale est une opportunité pour dépister le tabagisme et motiver à l'arrêt. Même un fumeur heureux doit connaître les méfaits du tabac et savoir qu'il peut être aidé s'il change d'avis. Face à un fumeur ambivalent, on saisira l'occasion de proposer un RDV ciblé, RDV qui sera fixé d'emblée chez le fumeur prêt à arrêter.

La réduction isolée du nombre de cigarettes fumées est inefficace pour aider au sevrage. Le fumeur compensera en effet le nombre en intensifiant sa prise de nicotine à chaque cigarette; il faudra donc considérer le nombre de cigarettes fumées avant cette diminution pour déterminer le traitement efficace. La cotininémie prouve cette «auto-titration». La dispersion des résultats est telle qu'un fumeur de 5 cigarettes/jour peut absorber 2.6 fois plus de nicotine qu'un autre fumeur de 3 paquets/jour !

Poids et grossesse: ce qu'il faut savoir

Parmi les craintes face à l'arrêt, le gain pondéral est fréquemment cité. Le fumeur devra être rassuré, la prise de poids moyenne étant inférieure à 3kg chez l'homme et à 4kg chez la femme. Des prises de poids plus importantes peuvent se voir lorsque le plaisir trouvé dans nourriture compense le plaisir perdu de la cigarette ou lorsque la nourriture permet une défense émotionnelle perdue. La prise de poids excessive est importante à gérer car elle entretient la mauvaise estime de soi. Il faut aussi savoir que la prise de poids n'est pas systématique.

La grossesse, loin d'être une contre-indication au sevrage comme il le fut dit, est un moment privilégié pour la motivation. Chez l'adulte fumeur, le CO a 240 fois plus d'affinité pour l'Hb que l'oxygène; sa demi-vie est de 4 à 6h. Le CO passe la barrière placentaire et se fixe sur l'HbF avec une affinité 400 fois supérieure à celle de l'oxygène. Le taux de carboxyHb fœtale est ainsi de 15% supérieur au taux maternel. Le taux de CO après une nuit sans fumée chez la mère est encore très élevé chez le fœtus et n'a pas encre diminué de moitié que l'intoxication recommence…

40% des fumeurs sont faiblement dépendants,
40% modérément et 20% fortement dépendants.

40% des fumeurs sont heureux d'être fumeurs,
40% sont ambivalents et 20% sont prêts pour arrêter.

Il existe une corrélation directe entre tabagisme maternel et faible poids de naissance, mais également avec le périmètre crânien, la taille, la durée de gestation, la fréquence cardiaque du nouveau-né… ce qui, in fine, aura un impact sur le nombre de diagnostics de souffrance fœtale et le nombre de césariennes. ■

Tabagisme et grossesse

(Dr H. de La Barrière)

Au Grand-Duché de Luxembourg, le tabagisme féminin concernait 25% des 18-24 ans et 29% des 25-34 ans en 2011. Vingt pourcents des femmes enceintes fument. Si certaines arrêtent à l'annonce de la grossesse, une partie reprennent avant l'accouchement.

Pourtant, les méfaits du tabac ne sont plus à démontrer: troubles de la fécondité tant chez l'homme que chez la femme, majoration du risque de grossesse extra-utérine, majoration du risque de placenta bas inséré, d'hématome rétro-placentaire, de retard de croissance, de prématurité, de mort subite du nourrisson… autant de raisons d'arrêter dès avant la conception.

L'arrêt du tabac est d'autant plus «rentable» qu'il sera réalisé tôt mais il reste utile tout au long de la grossesse. L'arrêt total est la seule recommandation valable (effet compensatoire pour maintenir la dose de nicotine inhalée si on diminue le nombre de cigarettes/jour).

L'entretien motivationnel prend toute son importance. La mesure du CO expiré peut être un appoint utile. Une thérapie cognitivo-comportementale sera proposée en 1ère intention. Si le tabagisme persiste, des substituts nicotiniques pourront être prescrits. On utilisera préférentiellement les patches, durant 16h/jour, avec un suivi médical de référence. Le bupropion et la varénicline sont contre-indiqués. Le suivi est recommandé pendant l'allaitement et même ultérieurement.

L'usage des NTR repose sur un consensus (recommandation de faible niveau de preuve): ils sont préférables au tabac, leur efficacité relative est prouvée chez l'adulte en dehors de la grossesse. Seules des études de petite taille ont été réalisées sur des femmes enceintes fortement dépendantes. En mars 2012, une étude a comparé un traitement par patches de 15mg sur 16h versus placebo, les 2 bras étant associés à une thérapie comportementale. A l'accouchement, l'abstinence était de 9.4% vs 7.6%, 1 mois plus tard, 21.3% vs 11.7%. Une faible observance est constatée dans les 2 groupes. Si l'on pondère celle-ci, les résultats à 1 mois sont de 7.2% vs 2.8%.

Ces résultats sont décevants; ils s'expliquent partiellement par les doses de NTR probablement insuffisantes compte tenu de la majoration de la clearance de la nicotine d'environ 60% durant la grossesse; des études complémentaires avec des doses plus importantes sont nécessaires afin d'en déterminer l'efficacité et l'innocuité/toxicité. ■

Motivation: évaluer aussi celle du médecin

(Dr Abou Hamdan)

Par 3 cas cliniques bien choisis, le Dr Abou, nous démontre que la motivation du patient n'est pas toujours la motivation du médecin. Le modèle que l'on présente à ses enfants, un objectif sportif précis, la programmation d'une grossesse et parfois l'insistance du conjoint sont autant de raisons qui peuvent être prioritaires pour le patient. L'accompagnement efficace, bien conduit, peut amener au succès un patient initialement peu motivé pour lui-même. Ces exemples nous rappellent, si besoin est, que tout fumeur est concerné, même s'il a déjà tenté l'arrêt du tabac à plusieurs reprises, même s'il est anxieux voire dépressif, même s'il ne nous apparaît pas hautement motivé au départ. Enfin, la demande de sevrage est également l'occasion d'évaluer l'état cardio-respiratoire, l'état dentaire… et de pratiquer un dépistage et une médecine préventive de qualité. ■

Tabac et sommeil

(Dr G. Wirtz)

Le patient tabagique décrit plus volontiers un sommeil non réparateur et une somnolence diurne. Le tabagisme a de multiples conséquences sur le sommeil: majoration de la latence d'endormissement, augmentation de la fragmentation du sommeil, diminution de l'efficience du sommeil, diminution du temps total de sommeil, augmentation du sommeil léger stade I et diminution du sommeil profond.
D'autres facteurs favorisent l'insomnie chez le fumeur: consommation plus fréquente de café, d'alcool et de somnifères. Mais aussi l'association plus fréquente à la dépression ou à la BPCO.

Les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine jouent un rôle au niveau de l'hypothalamus et de la réticulée, centres de régulation du sommeil et de l'humeur. La nicotine, agoniste de ces récepteurs, a un impact direct sur le sommeil non REM et favorise les micro-éveils nocturnes. Des épisodes nocturnes de craving peuvent aussi être ressentis par des grands fumeurs ou lors du sevrage. Ceux-ci déstructurent le sommeil. Il est donc important de bien interroger son patient sur ces épisodes nocturnes qui, s'ils sont présents, imposent la poursuite du NTR durant la nuit alors que chez d'autres, la présence d'un patch nocturne aura un effet stimulant à l'origine des micro-éveils.

A noter que le tabagisme, de par son effet stimulant, peut aussi masquer certains symptômes, comme un syndrome de narcolepsie-cataplexie ou un syndrome d'apnées du sommeil. La prise en charge de ce dernier permet alors parfois de réduire spontanément le tabagisme et facilite le sevrage. ■

Programme d'aide au sevrage tabagique: les points forts et les points faibles

(Mme A. Scharpantgen)

Conséquence directe de la loi du 11 août 2006, le programme d'aide au sevrage tabagique a été proposé par le Ministère de la Santé en partenariat avec la Caisse Nationale Santé (CNS) dès janvier 2008. Il s'adresse à tout fumeur motivé et assuré à la CNS, qui peut consulter le médecin de son choix, généraliste ou spécialiste. Au total, 711 dossiers ont été actés: 58% des patients inclus étaient des hommes; environs 50% des participants avaient entre 30 et 50 ans. Quarante-trois médecins sont intervenus, dont 34 généralistes, 7 pneumologues et 2 internistes.

La moitié des patients présentaient un score de dépendance élevé ou très élevé (échelle de Fagerström) 61% des patients n'avaient pas de pathologie associée lors du 1er relevé contre 58% lors du second relevé. Une BPCO était présente dans 36% vs 23% et une pathologie cardiovasculaire dans 31% vs 16% des cas. Trente pourcents des patients suivis étaient sevrés au 8e mois, nombre probablement sous-estimé toutefois.

Le traitement le plus utilisé est le Champix©, suivi par les NTR puis les combinaisons. Le Zyban© et les autres traitements ont été peu utilisés.

Points forts du programme

- Accessibilité à tout fumeur assuré à la CNS.
- Choix du médecin par le patient. Programme dédié aux médecins généralistes avec participation possible de tout le corps médical luxembourgeois.
- Forfait de remboursement des médicaments à hauteur de 100€.
- Remboursement à 100% de la 1ère et de la dernière consultation (8e mois)
- Faible coût pour la CNS.
- Réussite globale supérieure à 30%, ce qui est cohérent avec les données de la littérature.

Points faibles du programme

- Faible implication médicale (10% des médecins généralistes).
- Pas de mesure du CO expiré.
- Lourdeur administrative.

Perspectives

- Simplification des procédures administratives.
- Possibilité de transmettre les données par voie électronique, création d'une boîte email spécifique. ■

Plaidoyer pour une loi anti-tabac totale

(Dr P. Anton)

La loi anti-tabac partielle (interdiction de fumer dans les lieux publics et les restaurants) a peu, voire pas d'impact sur les habitudes des fumeurs. Par contre, la loi totale (interdiction de fumer dans les lieux publics, restaurants, bars et discothèques) a un impact favorable.

Elle permet de diminuer le nombre de fumeurs, la quantité de cigarettes fumées par jour chez le fumeur, réduit le tabagisme passif, diminue l'incitation des jeunes à débuter et augmente le nombre de domiciles privés sans tabac. Les conséquences sont donc favorables en termes de santé publique et en termes économiques. Le nombre d'hospitalisations pour infarctus diminue de 15%, pour AVC de 16%, pour maladie respiratoire de 24% dans les pays qui l'ont adoptée.

Un second obstacle au tabagisme est la majoration du prix du paquet de cigarettes. Il a été démontré qu'une augmentation de prix de 20% diminue significativement le nombre de fumeurs et diminue la consommation tabagique chez les fumeurs, effet maximal chez les jeunes de 14 à 21 ans. Les professionnels de santé sont donc contents que le Ministre les soutienne dans le projet de la loi d'interdiction totale... ■

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Prevenar 13 suspension injectable. Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (13-valent, adsorbé). **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** 1 dose (0,5 ml) contient : Polyoside pneumococcique sérotype 1 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 3 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 4 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 5 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 6A 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 6B 4,4µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 7F 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 9V 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 14 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 18C 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 19A 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 19F 2,2µg ; Polyoside pneumococcique sérotype 23F 2,2µg, conjugué à la protéine vectrice CRM_{197} et adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,125 mg d'aluminium). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Suspension injectable. Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension homogène blanche. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 17 ans. Immunisation active pour la prévention des infections invasives, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes âgés de 50 ans et plus. Prevenar 13 doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte de l'impact des infections invasives dans les différentes classes d'âge ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Les schémas vaccinaux avec Prevenar 13 doivent suivre les recommandations officielles. ***Posologie*** Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans Il est recommandé que les nourrissons qui ont reçu une première dose de Prevenar 13 terminent le schéma de vaccination avec Prevenar 13. Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois ***Primovaccination en trois doses*** Le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. ***Primovaccination en deux doses*** Comme alternative, lorsque Prevenar 13 est administré dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma à trois doses, de 0,5 ml chacune, peut être utilisé. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 2 mois puis une deuxième dose 2 mois plus tard. La troisième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. Nourrissons et enfants non vaccinés âgés ≥ 7 mois ***Nourrissons âgés de 7 à 11 mois*** Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie. ***Enfants âgés de 12 à 23 mois*** Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses. ***Enfants âgés de 2 à 17 ans*** Une seule dose de 0,5 ml. **Schéma vaccinal de Prevenar 13 pour les nourrissons et enfants préalablement vaccinés par Prevenar (7-valent) (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*)** Prevenar 13 contient les 7 mêmes sérotypes que ceux inclus dans Prevenar et utilise la même protéine vectrice CRM_{197}. Les nourrissons et enfants qui ont commencé la vaccination par Prevenar peuvent passer à Prevenar 13 à tout moment du schéma. ***Jeunes enfants (12-59 mois) complétement immunisés avec Prevenar (7-valent)*** Les jeunes enfants qui sont considérés comme complétement immunisés avec Prevenar (7-valent) doivent recevoir une dose de 0,5 ml de Prevenar 13 afin d'induire une réponse immunitaire vis-à-vis des 6 sérotypes additionnels. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent). ***Enfants âgés de 5 à 17 ans*** Les enfants âgés de 5 à 17 ans peuvent recevoir une seule dose de Prevenar 13 s'ils ont préalablement été vaccinés avec une ou plusieurs doses de Prevenar. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent). ***Adultes âgés de 50 ans et plus*** Une seule dose La nécessité de revaccination avec une dose supplémentaire de Prevenar 13 n'a pas été établie. Indépendamment du statut de primo vaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin polyosidique 23 valent est considérée appropriée, Prevenar 13 doit être administré en premier. **Mode d'administration** Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antérolatérale de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nourrissons, ou le muscle deltoïde du bras chez les enfants et les adultes. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ou à l'anatoxine diphtérique. Comme pour les autres vaccins, l'administration de Prevenar 13 doit être différée chez un enfant présentant une maladie fébrile aiguë sévère. En revanche, une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas conduire à différer la vaccination. **EFFETS INDESIRABLES :** Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation sont listés dans cette rubrique pour tous les groupes d'âge, par classe d'organe, en ordre décroissant de fréquence et de gravité. La fréquence est définie comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000) ; et non déterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). **Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans** La sécurité du vaccin a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles 14 267 doses ont été administrées à 4 429 nourrissons en bonne santé âgés d'au moins 6 semaines lors de la première vaccination et 11-16 mois lors de la dose de rappel. Dans toutes les études chez les nourrissons, Prevenar 13 a été co-administré avec les vaccins pédiatriques habituels. La sécurité chez 354 enfants (âgés de 7 mois à 5 ans) non préalablement vaccinés a également été évaluée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans ont été des réactions au site de vaccination, de la fièvre, de l'irritabilité, une perte d'appétit et une hypersomnie et/ou un sommeil diminué. Dans une étude clinique portant sur des nourrissons vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois, une augmentation des cas de fièvre ≥ 38 °C ont été signalés chez les nourrissons vaccinés avec Prevenar (7-valent) de manière concomitante avec Infanrix hexa (28,3 % à 42,3 %) par rapport à ceux vaccinés avec Infanrix hexa seul (15,6 % à 23,1 %). Après une dose de rappel administrée entre l'âge de 12 et 15 mois, le taux de fièvre ≥ 38 °C était de 50,0 % chez les nourrissons vaccinés simultanément avec Prevenar (7-valent) et Infanrix hexa, contre 33,6 % chez ceux vaccinés avec Infanrix hexa seul. Ces réactions étaient généralement modérées (température égale ou inférieure à 39 °C) et transitoires. Une augmentation des réactions au site de vaccination a été rapportée chez les enfants âgés de plus de 12 mois par rapport aux taux observés chez les nourrissons au cours de la primovaccination par Prevenar 13. ***Effets indésirables au cours des études cliniques*** Au cours des études cliniques, le profil de sécurité de Prevenar 13 a été comparable à celui de Prevenar. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables issus des études cliniques Prevenar 13 et considérés comme liés à la vaccination : Affections du système immunitaire: Rare :Réaction d'hypersensibilité dont œdème facial, dyspnée, bronchospasme Affections du système nerveux: Rare :Convulsions (y compris convulsions fébriles), épisode d'hypotonie-hyporéactivité Affections gastro-intestinales: Très fréquent :Perte d'appétit Peu fréquent :Vomissement ; diarrhée Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Rare : Eruption ; urticaire ou éruption de type urticarienne Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Très fréquent : Fièvre ; irritabilité ; érythème, induration/tuméfaction ou douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité Erythème ou induration/tuméfaction au site de vaccination de 2,5 cm–7,0 cm (après la dose de rappel et chez les enfants plus âgés [âgés de 2 à 5 ans]) Fréquent : Fièvre > 39°C ; altération des mouvements au site de vaccination (due à la douleur) ; érythème ou induration/tuméfaction au site de vaccination de 2,5 cm–7,0 cm (après vaccination chez le nourrisson) Peu fréquent : Erythème, induration/ tuméfaction > 7,0 cm au site de vaccination ; pleurs ***Effets indésirables de Prevenar 13 depuis la commercialisation*** Bien que les effets indésirables suivants n'aient pas été observés au cours des études cliniques chez le nourrisson et l'enfant avec Prevenar 13, ils sont considérés comme des effets indésirables de Prevenar 13, car ils ont été rapportés depuis la commercialisation. Ces effets indésirables provenant de la notification spontanée, les fréquences ne peuvent être déterminées et sont donc considérées comme non connues. Affections hématologiques et du système lymphatique: Lymphadénopathie (localisée à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire: Réaction anaphylactique/anaphylactoïde comprenant le choc ; angioedème Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Information supplémentaire chez les populations particulières: Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins). **Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans** La sécurité du produit a été évaluée chez 592 enfants âgés de 6 à 17 ans et 294 enfants âgés de 5 à 10 ans préalablement immunisés avec au moins une dose de Prevenar et chez 298 enfants âgés de 10 à 17 ans, qui n'avaient pas reçu de vaccin pneumococcique. Chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans , les effets indésirables les plus fréquents étaient : Affections du système nerveux : Fréquent : Céphalées Affections gastro-intestinales: Très fréquent : Diminution de l'appétit Fréquent : Vomissement ; diarrhée Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Eruption cutanée ; urticaire ou éruption à type d'urticaire Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent :Irritabilité ; érythème au site de vaccination ; induration/gonflement ou douleur/ sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité ; sensibilité au site de vaccination (dont limitation des mouvements) Fréquent : Fièvre Il est possible que d'autres effets indésirables, préalablement observés chez des nourrissons et des enfants âgés de 6 semaines à 5 ans, soient applicables à cette classe d'âge. Cependant, ils n'ont pas été observés dans cette étude, peut-être en raison de la petite taille de l'échantillon. **Adultes âgés de 50 ans et plus** La sécurité du produit a été évaluée dans 6 études cliniques incluant 6198 adultes âgés de 50 à 95 ans. Prevenar 13 a été administré à 5667 adultes; 2616 (46,2%) âgés de 50 à 64 ans, et 3051 (53,8%) âgés de 65 ans et plus. Parmi les adultes vaccinés par Prevenar 13, 1916 avaient déjà été vaccinés par le vaccin 23- valent pneumococcique polyosidique au moins 3 ans avant l'étude de vaccination, et 3751 n'avaient pas été vaccinés par le vaccin 23-valent polyosidique. Les sujets âgés de plus de 65 ans ont rapporté moins d'effets indésirables que les adultes plus jeunes, quel que soit leur statut de vaccination pneumococcique antérieure. Globalement, les catégories de fréquence étaient similaires dans les 2 groupes d'âges. ***Effets indésirables au cours des études cliniques*** Dans toutes les études cliniques, des réactions locales et des effets systémiques ont été recherchés quotidiennement pendant 14 jours après chaque vaccination. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables considérés comme liés à la vaccination avec Prevenar 13 chez l'adulte: Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Diminution de l'appétit Affections du système nerveux: Très fréquent : Céphalées Affections gastro-intestinales Très fréquent : Diarrhée, Fréquent : Vomissement Peu fréquent : Nausée Affections du système immunitaire: Peu fréquent : Réaction d'hypersensibilité incluant œdème de la face, dyspnée, bronchospasme Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Très fréquent : Eruption Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Très fréquent : Frissons, fatigue, érythème au site de vaccination ; induration/gonflement au site de vaccination ; douleur/sensibilité au site de vaccination ; limitation des mouvements du bras Fréquent : Fièvre Peu fréquent : Lymphadénopathie localisée à la région du site de vaccination. Troubles musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent : Arthralgies, myalgies Globalement, aucune différence significative n'a été observée dans les fréquences des effets indésirables quand Prevenar 13 a été administré à des adultes déjà vaccinés avec le vaccin pneumococcique polyosidique. Des fréquences plus élevées de certaines réactions systémiques ont été observées lorsque Prevenar 13 a été co-administré avec le vaccin grippal inactivé trivalent comparées au vaccin grippal inactivé trivalent administré seul (céphalées, frissons, éruption, diminution de l'appétit, arthralgies, et myalgies) ou lorsque Prevenar 13 a été administré seul (céphalées, fatigue, frissons, diminution de l'appétit et arthralgies) **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Royaume-Uni. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** EU/1/09/590/002. **METHODE DE DELIVRANCE :** sur prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 12/2012. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA)http://www.ema.europa.eu/.

Prix public : € 72,44

Une nouvelle manière de prévenir les maladies pneumococciques invasives chez l'adulte de 50+

Nouvelle indication

PREVENAR 13* : maintenant approuvé pour les adultes

Le premier et le seul vaccin pneumococcique conjugué pour les adultes âgés de 50 ans et plus [1]

Une nouvelle manière de prévenir les maladies pneumococciques invasives chez l'adulte de 50+

*Prevenar 13**

Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)

1. http://www.cbip.be

* Marque déposée

130241 – Mars 2013 © 2013 Pfizer Tous droits réservés.

Pfizer

Dr Hélène de la Barrière
Pneumologue (CHL)

L'expert du mois

Mucoviscidose: la passion de la compétence

Cela fait près de trois ans que le Dr Hélène de la Barrière a rejoint le service de pneumologie du CHL. Outre un intérêt marqué pour l'oncologie thoracique, son focus particulier est la mucoviscidose, une pathologie que tout le monde pense connaître, bien que rare. Mais surtout une pathologie que l'on peut désormais traiter au Luxembourg.

Vous assurez le suivi des patients mucoviscidosiques en duo avec le Dr Schlesser. Ceci signifie que pour les patients, la continuité des soins est assurée…

Dr de la Barrière: *Il était important de pouvoir assurer une prise en charge complète de la mucoviscidose au Grand-Duché, sachant que dans les pays voisins, les patients sont suivis dans des centres de compétence. S'agissant d'un suivi lourd, nécessitant des consultations régulières, la proximité est en effet essentielle. Des patients souffrant de mucoviscidose sont déjà suivis depuis une dizaine d'années au CHL et depuis deux ans, la prise en charge s'est structurée dans un Centre Luxembourgeois de Mucoviscidose, travaillant en étroite collaboration avec l'Association Luxembourgeoise de Lutte contre la Mucoviscidose, l'Institut de Mucoviscidose de l'ULB et le Centre de Transplantation cardio-pulmonaire des Cliniques Universitaires Erasme à Bruxelles*

Quel est le nombre de patients concernés au Luxembourg ?

Dr de la Barrière: *On peut considérer que nous parlons d'une soixantaine de patients atteints de mucoviscidose au Grand-Duché. Au sein du service, nous suivons une trentaine de patients. Nous suivons également des maladies apparentées – les dyskinésies ciliaires, ce qui représente encore une petite dizaine de patients. La mucoviscidose est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, avec une incidence de 1 cas sur 2500 naissances, ce qui correspond à environ 2 nouveaux cas par an dans le pays. Avec cette incidence, la mucoviscidose fait partie des maladies rares, les plus fréquentes.*

A titre de comparaison, un centre de compétence français suit une centaine de patients mucoviscidosiques. Les patients luxembourgeois sont donc quelque peu privilégiés de disposer au sein du pays d'un centre spécialisé.

Y a-t-il un dépistage systématique ?

Dr de la Barrière: *Non, au Luxembourg il n'y a pas de dépistage systématique de la maladie par diagnostic néonatal, avec le dosage de la trypsine immunoréactive. Un projet de dépistage au Luxembourg est discuté depuis trois ans. En effet, même si le diagnostic est plus précoce en raison de la sensibilisation du corps médical, il existe encore des cas de patients diagnostiqués à des âges très tardifs, avec une maladie déjà évoluée et donc avec une perte de chance. C'est pourquoi il est important de pouvoir poser le diagnostic le plus tôt possible.*

La prise en charge est donc multidisciplinaire, dès l'enfance.

Dr de la Barrière: *Tout à fait - il s'agit d'une prise en charge qu'il est impossible d'assurer seul. Et ce à plusieurs niveaux. Nous travaillons d'emblée en étroite collaboration avec le Dr Allard, pneumologue pédiatrique, et les pédiatres de la KannerKlinik. Pour les patients adultes aussi, non seulement nous travaillons en duo avec le Dr Schlesser, mais nous assurons aussi des consultations «à quatre mains». Ce qui nous permet de connaître parfaitement les patients et d'assurer un suivi optimal. Les données des patients font aussi l'objet d'un enregistrement dans un logiciel spécifique permettant d'établir un registre des patients luxembourgeois. Nos consultations peuvent bénéficier à tout moment du soutien de la diététicienne, du kinésithérapeute, de l'assistante sociale…*

Pluridisciplinaire

La prise en charge de la mucoviscidose est complexe et nécessite:

- Une prise en charge respiratoire quotidienne: kinésithérapie respiratoire de drainage par le patient et avec l'aide d'un kinésithérapeute expérimenté; aérosolthérapie, pour faciliter le drainage bronchique et améliorer la fluidité des sécrétions; traitement antibiotique inhalé.
- Poursuite d'une activité physique régulière. «Nous incitons nos patients à poursuivre une activité sportive…. et évidemment à ne pas fumer», souligne le Dr de la Barrière. Le tabac est proscrit, mais il faut le rappeler.
- Suivi nutritionnel régulier avec l'aide d'une diététicienne dédiée et par l'équipe d'Endocrinologie pour le versant diabétologique.
- Suivi ORL.
- Soutien socio-psychologique.

Quels sont les messages essentiels pour les médecins généralistes ?

Dr de la Barrière: *Le message est sans aucun doute le fait que, s'ils suivent des patients pris en charge dans des centres étrangers, ils doivent savoir que nous pouvons assurer le suivi au Luxembourg. Nous le faisons alors en parfaite communication avec eux.*

En termes d'éducation, le médecin généraliste a clairement un rôle à jouer: éducation nutritionnelle, surveillance du poids, surveillance du transit, prise en charge du diabète, la contraception, etc. Il doit aussi assurer les vaccinations, que les règles d'hygiène de vie soient bien suivies – le tabac, encore et toujours ! – et que le traitement soit correctement pris.

Les avancées majeures dans la prise en charge de la mucoviscidose sont la greffe et les traitements spécifiques…

Dr de la Barrière: *La maladie est connue et décrite depuis le moyen-âge. Ce n'est toutefois qu'à la fin du XX^{e} siècle, avec les avancées génétiques, que sa connaissance a progressé. Pour un enfant qui naît aujourd'hui atteint de mucoviscidose, l'espérance de vie est de cinquante ans, contre 7 ans dans les années soixante, grâce au suivi régulier et au traitement spécifique.*
Il reste qu'il s'agit d'une maladie incurable dont le but du traitement est de retarder au maximum l'échéance de la greffe, en sachant que cette dernière offre un gain de survie de l'ordre de dix ans pour quinze pour-cent des patients transplantés. Ce qui est donc peu.

C'est pourquoi la recherche s'oriente vers le développement de molécules ciblant spécifiquement les différentes mutations du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), situé au niveau du chromosome 7. Il existe toutefois près de 2000 mutations, dont une trentaine de mutations majeures qui sont la cible de ces recherches, dont le delta-F508 qui correspond à 70% de nos patients. Ces nouveaux traitements permettent une prise en charge personnalisée de la mucoviscidose.

Le gène CFTR est donc la cible de toutes les recherches ?

Dr de la Barrière: *Beaucoup de travaux portent en tout cas sur cette protéine. Soit en visant sa substitution lorsqu'elle est absente, soit en la potentialisant lorsqu'elle est défaillante. C'est ainsi que l'on dispose aujourd'hui*

de nouveaux traitements, soit au stade de recherche, soit déjà commercialisés comme l'ivacaftor, déjà disponible aux Etats-Unis et prescriptible sur demande exceptionnelle, que l'on peut administrer dans certaines classes de déficience de la protéine – ne concernant hélas que 4 à 5% de la population atteinte. Ce médicament est également testé en association dans d'autres classes, et d'autres molécules sont à l'étude, spécifiques aussi de différentes autres classes. On a donc aujourd'hui véritablement un espoir. On voit donc que nous parlons clairement de maladies rares, avec une prise en charge qui doit être de plus en plus personnalisée, et assurée par des spécialistes bénéficiant d'une formation spécifique et continue.

Une autre dimension est l'accent placé sur le traitement ambulatoire…

Dr de la Barrière: *Effectivement, nous initions l'antibiothérapie en milieu hospitalier, et une fois que l'on s'est assuré de la tolérance et de la bonne évolution clinique et biologique, on organise le retour à domicile du patient, avec un encadrement piloté depuis le CHL, avec entre autres le support de notre pharmacie qui sert d'intermédiaire entre notre service et le pharmacien du patient.*

De même, notre cadre infirmier s'entretient de façon quasi-quotidienne avec le patient en cours d'antibiothérapie à domicile, de manière à pouvoir réagir très rapidement. ■

Dr E. Mertens,
d'après un entretien avec le Dr Hélène de la Barrière

Investissement en temps de formation

Entre cette interview et sa publication, le Dr de la Barrière participait à plusieurs jours de formation ERS à Barcelone, tandis qu'au mois de juin c'est au tour du Dr Schlesser de participer au congrès international sur la mucoviscidose à Lisbonne.
Un engagement s'inscrivant dans la volonté d'offrir aux patients vivant au Luxembourg les traitements up-to-date d'un centre de compétence.

Pfizer *for* PROFESSIONALS

Services et informations gratuits

Nouveau site web

Inscrivez-vous sur www.pfizerpro.lu

Aussi adapté pour vos tablettes et téléphones mobiles

LOEX13Z0014936 – 02/2013

Drôle d'opérateur

Non, Skype n'est pas un opérateur de télécommunications, en tout cas il n'en a pas le statut. Basé au Luxembourg, le spécialiste de la messagerie instantanée qui propose depuis sa création en 2003 un service de communication de voix et images gratuit sur Internet détournerait quand même un tiers du marché mondial des communications.

Florence Anselme

Skype est devenu une épine dans le pied des opérateurs téléphoniques qui voient d'un mauvais œil la concurrence du leader de lka, téléphonie par Internet, qui a été racheté en 2011 pour 8,5 milliards de dollars par Microsoft. En 2012, les communications internationales qui sont passées via son système de messagerie instantanée ont augmenté de 44%, ce qui représente un tiers de ce marché. Or, la hausse du trafic pour les opérateurs historiques s'est limitée à 5% l'année dernière. Le développement de Skype pourrait s'accélérer encore en 2013, notamment avec la fin du système de messagerie instantanée Messenger de Microsoft, dont le parc d'abonnés va être intégré à Skype. Les internautes consomment donc aujourd'hui deux milliards de minutes Skype par jour.

Ce qui inquiète les opérateurs conventionnels, c'est que les services similaires à Skype se sont multipliés ces dernières années. Google et le réseau social Facebook proposent à leur tour des services de communications en vidéo et en audio s'utilisant directement sur les smartphones. D'après une étude du cabinet Ovum, le manque à gagner pour les opérateurs de télécommunications pourrait s'élever à 479 milliards de dollars à l'horizon 2020. Pour tenter de récupérer une partie du trafic perdu, certains opérateurs choisissent l'alliance avec Skype plutôt que de bloquer le service à leurs abonnés sur le mobile.

Il y a des alliances, mais toujours autant de résistances à cet acteur décidément pas comme les autres. C'est le cas en France où l'autorité de régulation du secteur des télécommunications, l'Arcep, voudrait bien envoyer Skype devant les tribunaux pour violation prétendue de la réglementation sur les communications. Une affaire de principe, mais aussi de gros sous: Skype ne paie pas de redevance à l'Arcep puisque la société est luxembourgeoise, même si son équipe de dirigeants ne réside pas au grand-duché. Son siège social y est établi comme des milliers d'autres sociétés qui font le bonheur de l'économie du Luxembourg. Les autorités du pays veillent jalousement sur leur protégé contre les attaques du régulateur français.

Conceptions opposées

Il y a d'ailleurs deux conceptions opposées qui s'affrontent entre Paris et Luxembourg à propos du statut de l'entreprise Skype. La première est soutenue par l'Arcep, qui y voit un opérateur de télécommunications et exige, sanctions à la clé, qu'il se soumette à la réglementation sur le secteur des télécommunications. La seconde conception est défendue par l'Institut luxembourgeois de régulation (ILR) qui considère que Skype, tel un électron libre, échappe à toute régulation, à commencer par celle sur les télécoms.

Il ne faut d'ailleurs pas se tromper: pendant longtemps, Skype opéra à partir du Luxembourg sous la forme d'un holding amélioré, avec un statut de simple «société de participations financières», ou Soparfi. En 2010, sans doute sous la pression internationale, ses statuts ont été modifiés et l'entité devient une vraie structure commerciale. Mais on ne trouve dans les statuts de l'entreprise luxembourgeoise aucune mention, malgré son nom «Skype Communications», du terme «télécommunications» ni dans son objet social. En effet, l'objet de la société est «la prise de participations sous quelque forme que ce soit», «la fourniture de services à valeur ajoutée pour des logiciels de communication exploités en propriété ou sous licence, ainsi que l'exercice d'activités ou la conclusion d'accords permettant de réaliser, de protéger ou de tirer avantage du potentiel de ces logiciels».

Il est clair qu'avec ces statuts, on a cherché à éviter à Skype l'équivoque sur la nature de ses activités, ce qui pourrait l'obliger à se soumettre à la réglementation sur les télécommunications, même au Luxembourg. Les autorités grand-ducales, qui cherchent à soigner les sociétés relevant du secteur des nouvelles technologies et du commerce électronique afin de diversifier une économie trop dépendante du secteur financier, ne montrent pas d'état d'âme, comme le font au contraire les Français, sur la question du statut d'opérateur de télécommunications ou non de Skype.

Les autorités n'ont d'ailleurs pas trop le choix car il est clair que le jour où on obligera Skype à se déclarer opérateur de télécommunications au Luxembourg, la société choisira un autre siège social pour sa maison-mère. Il y a l'embarras du choix des juridictions concurrentes du grand-duché pour accueillir le leader mondial de la téléphonie sur Internet.

Le statut d'opérateur de Skype fait donc régulièrement l'objet d'âpres discussions entre les régulateurs français (Arcep) et luxembourgeois (ILR). La dernière réaction en date du gendarme français des télécommunications remonte au 12 mars dernier, lorsque dans un communiqué de presse, son président a annoncé avoir informé «le Procureur de la République de Paris d'un manquement possible de la société Skype à son obligation de se déclarer en tant qu'opérateur de communications électroniques en France». «La société Skype Communications S.A.R.L., indique le communiqué de l'Acerp, dont le siège social est établi au Luxembourg, propose aux internautes français des services qui permettent de passer des appels téléphoniques, depuis ou vers un terminal connecté à internet, par exemple un ordinateur ou un smartphone, au moyen du logiciel proposé par une autre société du groupe Skype, la société Skype Software S.A.R.L.».

L'Arcep reconnaît dans son communiqué de presse que tous les services fournis par la société Skype «ne constituent pas des services de communications électroniques». Tel n'est pas le cas en revanche «du service permettant aux internautes situés en France d'appeler, depuis leur ordinateur ou leur smartphone, des numéros fixes et mobiles, situés en France ou ailleurs dans le monde. En effet, ce service consiste à fournir un service téléphonique au public».

De ce fait, Skype doit faire, selon le président de l'Arcep, «une déclaration préalable» de ses activités en France, en vertu du code français des postes et des communications électroniques. «La méconnaissance de cette obligation constitue cependant une infraction pénale», juge le régulateur français qui rappelle dans son communiqué les principales obligations des opérateurs actifs dans l'Hexagone: l'acheminement des appels d'urgence et la mise en œuvre des moyens nécessaires à la réalisation des interceptions judiciaires.

En dépit de plusieurs rappels à l'ordre de la part des autorités françaises, la société luxembourgeoise a toujours refusé d'être assimilée à un opérateur de services de communications. Des faits qui «sont susceptibles de recevoir une qualification pénale». D'où la saisie au mois de mars dernier de la justice parisienne.

Il n'est pas exclu que ce dossier prenne une tournure politique et se transforme en une action contre le Luxembourg et sa conception très libérale du business. Les dirigeants de l'Institut luxembourgeois de régulation sont en tout cas très loin de partager les vues de leurs homologues français de l'Arcep. Côté luxembourgeois, on ne comprend pas non plus très bien l'acharnement des autorités hexagonales contre Skype, alors que d'autres firmes, comme Google, réalisent des activités identiques de voie par Internet et ne sont pas inquiétées pour autant.

L'ILR a fourni en 2012 au régulateur français une copie des statuts de Skype enregistrés au Registre du commerce et des sociétés en insistant bien sur l'absence du terme «télécommunications», considérant ainsi que Skype était avant tout un fournisseur de logiciel. La Commission européenne serait également de cet avis, estimant qu'il n'était pas nécessaire d'imposer à des firmes comme Skype des obligations liées au «paquet Télécom».

La question du statut d'opérateur télécom ou non de Skype n'a pas que des conséquences sur le plan financier (ne pas être soumis à la redevance). C'est aussi un problème juridique, notamment la question de savoir si les communications via Internet peuvent être écoutées dans le cadre d'une enquête judiciaire.

La justice luxembourgeoise avait initié en 2007 un groupe de travail multidisciplinaire pour voir dans quelle mesure Skype pouvait être écoutable, ce qui aurait alors obligé la firme luxembourgeois à fournir sur demande aux enquêteurs les clefs de décryptage de ses logiciels de communications. Ce à quoi elle s'est toujours refusée et se refuse toujours.

Discrétion absolue

La firme n'a pas très bonne presse auprès des magistrats parce qu'en raison du décryptage de ses communications peer-to-peer, elle a souvent été présentée comme l'un des vecteurs de communication préférés des criminels qui y trouvent la discrétion absolue pour parler entre eux sans risque que la discussion soit interceptée par la justice.

De nombreux magistrats en Europe se sont plaints de l'absence totale de coopération de la firme Skype lorsque la justice lui demandait de pouvoir écouter des conversations.

Il n'y a en revanche aucun problème pour que les dirigeants de Skype coopèrent avec la justice lorsqu'il s'agit de fournir, dans le cadre de perquisitions ou de saisies, des données relatives à l'identité de leurs clients. La firme coopère volontiers dans ce cadre-là.

Pour autant, Skype n'est pas présentée comme une firme particulièrement transparente vis-à-vis de ses utilisateurs eux-mêmes. Dans une lettre ouverte publiée en janvier 2013 dans la presse internationale, des utilisateurs et associations d'usagers du Net lui demandaient de faire la transparence sur l'utilisation des données personnelles de ses clients, sur la manière dont ses données étaient conservées et comment le respect de leur vie privée était assuré. Mais Skype, contrairement à d'autres entreprises de sa catégorie, ne publie pas de rapport de transparence. L'un des grands reproches qui lui fut formulé a été l'absence de communication sur son modèle de sécurité «qui ne fonctionne actuellement que dans l'obscurité». ■

Cocooning au cœur du Parc naturel des Hautes Fagnes

Délicatement posé sur les rives du Lac de Robertville, près de Malmedy en Belgique, l'Hôtel des Bains & Wellness jouit du prestigieux label 'Châteaux & Hôtels Collection', décerné par le groupe d'Alain Ducasse. Pour un séjour de charme les pieds (presque) dans l'eau.

Evy Werber

'Châteaux & Hôtels Collection', c'est une référence internationale dans l'hôtellerie de charme. Aux incontournables exigences de confort, de service et d'emplacement, se rattachent des impératifs de caractère, de charme et d'exclusivité.

En découvrant les 12 chambres toutes récemment rénovées, personnalisées avec bon goût et scrupuleusement tenues, de l'Hôtel des Bains & Wellness de Robertville, l'on n'est point étonné de voir ainsi récompenser cette étoile montante de l'hôtellerie belge, la seule, par ailleurs, à pouvoir arborer ce label.

En effet, tout est ici pensé pour le plaisir… de faire plaisir. Les chambres sont autant d'écrins de confort, toutes possèdent, notamment, une télévision écran plat. Celles avec vue sur le lac offrent un cadre à l'élégance contemporaine assurée; quant à la suite junior de 40m², elle s'enorgueillit d'un lit King Size qui nous attire irréversiblement dans les bras de Morphée. Sommeil réparateur assuré.

Depuis peu, nos hôtes, Elisabeth et Jean-Pierre Robert-Rey, invitent également à découvrir un véritable appartement de 65 m² qui privilégie une ambiance douce: les espaces sont

illuminés avec du ton sur ton clair et rehaussés par un tapis de sol et des coussins dans les tonalités brique. C'est un vrai cocon dans lequel on se glisse avant de se ressourcer. La vue sur le lac de Robertville est époustouflante, panoramique. Et quand le soir tombe, pas de soucis, le home cinéma du salon complète le spectacle. Le soin apporté ici l'est jusqu'aux moindres détails: ainsi la robinetterie ultra design et graphique qui devient objet de décoration et met véritablement en scène le jet d'eau, grâce aux LED qui colorent l'eau. Chic et élégant.

Les pieds dans l'eau

Face à l'hôtel, le lac de Robertville convie au pique-nique dans des aires spécialement prévues à cet effet. Certes le lac est repris dans les zones de baignade (au bassin de natation), mais on lui préfèrera, pour la détente, la piscine du spa et son ambiance délicieusement zen. Un bel espace de 428 m² accueille une piscine chauffée à 30 degrés à cascade hydro-massante, un sauna finlandais aux arômes d'eucalyptus, un hammam mauresque, et un jacuzzi à débordement orienté plein sud, avec vue sur le lac de Robertville, justement. Le spa propose également un large programme de soins du corps et du visage, avec les produits de la marque française Sothys. La méthode associe chaque soin à des techniques de digito-pression. Un soin plus un massage pour le bien-être du corps et de l'esprit, qui s'évade en ces lieux sereins.

Après le sport, le réconfort de la cuisine de terroir

On vous conseille vivement de partir en balade dans cette belle région boisée: l'Hôtel des Bains est situé en Province de Liège, en bordure des Cantons de l'Est, au cœur du Parc Naturel des Hautes Fagnes: des chemins de randonnées balisés démarrent tout près du lac et vous emmènent au château fort de Reinhardstein, au sommet d'un piton rocheux qui domine la vallée de la Warche.

Vingt heures, on passe à table avec une faim de loup. Le cadre de la salle à manger est lumineux et cosy à la fois, et bénéficie, l'été, d'une magnifique vue sur le lac. Jean-Pierre aux fourneaux et Elisabeth en salle nous invitent à déguster un 'menu découverte' 5 services tarifié 67 euros.
La cuisine de terroir du chef se révèle savoureuse, pleine de saveurs et sans esbroufe. D'emblée, en amuse-bouche, le maki de bœuf nous ravit. Une bonne impression confirmée avec le foie gras de canard de l'amie Sylvie cuit au torchon et judicieusement escorté de mandarines aux épices et de petites baies de grenade. Suivent de parfaites noix de Saint-Jacques, mousseline de topinambours, scorsonères (souvent confondus avec le salsifis) au lard maigre. La grosse pièce ? Un filet pur de Bœuf Black Angus juste saisi et tendre à souhait, accompagné de sa variation de choux. On terminera ce copieux menu par un plateau de fromages bios de la région de Waimes, dont l'Ovifat, un lait cru affiné à la bière, qui se marie parfaitement au sirop de Liège. On vous l'avoue, on a fait l'impasse sur le dessert, mais les plus gourmands se laisseront séduire jusqu'au bout par le savoir-faire sans faille de Jean-Pierre et par les bons conseils d'Elisabeth qui gère accueil et service avec bonheur. Le jeune couple aime recevoir, mettre les clients à l'aise

et leur rendre ce moment de détente agréable. Pour un week-end des plus réussis. ■

*L'Hôtel des Bains & Wellness *****
Haelen 2 à 4950 Robertville (Belgique),
tél. : +32 (0) 80 67 95 71,
www.hoteldesbains.be

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

GAGNEZ

> 1 nuitée pour 2 personnes à l'Hôtel des Bains à Robertville, en Belgique, accès au spa, petit-déjeuner compris.

Invitation valable jusque fin juin 2013.
Pour participer, envoyer un email à avantages@dsb.lu
(Seuls les gagnants, tirés au sort, seront personnellement avertis.)

Glamping, safari et domaine de charme: **ressourcez-vous !**

Après un mois de mars particulièrement pluvieux et maussade, avril incite aux premières escapades ! Voici quelques idées de séjours étonnants et toujours cosy, en France, pas très loin de chez vous.

Evy Werber

Le glamping

Retenez bien ce mot, il résume la nouvelle tendance du tourisme de plein air: écologique et chic, confort et nature, glamour et camping. Ainsi, dans la Sarthe, à proximité du Mans (à environ 550 km de Luxembourg-ville), se dresse le Château de Chanteloup - un château construit en 1815 et une Orangerie aménagée en gîtes - entouré d'un parc de 20 hectares dédié au camping… au glamping plus exactement ! C'est que ce camping 5* propose des tentes de 24 m² pour 4 personnes, certaines avec lits et couettes, agrémentées d'un salon de jardin, de meubles de cuisine, sans oublier une piscine, un étang et l'option golf. On vous le dit: le camping, c'est glamour !

A partir de 250 € pour 4 nuits et 2 personnes, www.chateau-de-chanteloup.com

Le safari lodge

Un lodge niché au milieu d'une luxuriante forêt. Ici, l'on a rendez-vous avec le tigre blanc; là, avec les loups de l'Arctique ! Nous sommes en Asie ? Dans la forêt canadienne ? Plutôt au zoo de La Flèche, à 600 kilomètres de Luxembourg-ville, au sud du département de la Sarthe, dans la vallée du Loir exactement ! L'Alaska lodge, le Bali Lodge et le Sumatra lodge proposent des prestations de haut standing: vue imprenable sur les tigres (la formule Asie) ou sur les loups blancs (formule Grand Nord), salon cosy ou pergola couverte et litterie kingsize. Du safari chic.

A partir de 109 € par personne (logement pour 4) et par nuit, y compris l'accès au zoo, le dîner aventurier et le petit-déjeuner. www.safari-lodge.fr

La Source Bleue

Le Domaine de la Source Bleue prend place dans un parc de 5 hectares classé en totalité Natura 2000, un réseau européen qui a pour but de préserver des sites naturels ou semi-naturels présentant une faune et une flore exceptionnelles. L'hôtel 3 étoiles est neuf, conçu pour se fondre dans le décor, et le restaurant à la décoration raffinée, se situe dans un moulin du 18e, ancienne papeterie.

C'est le bon plan pour se ressourcer: cadre enchanteur dominé par un étang, un lac, une rivière, terrasse…les pieds dans l'eau, balade à vélo le long du canal Champagne-Bourgogne tout proche, massage ayurvédique à l'hôtel, bonne cuisine et calme olympien.

Coup de cœur assuré. La Source Bleue se situe au nord de Chaumont, à 20 kilomètres de Colombey-les-Deux-Eglises (où se situe le Mémorial Charles de Gaulle). Et à environ 280 km de Luxembourg-ville. ■

A partir de 99 € (chambre pour 2 avec petits-déjeuners), www.hotelsourcebleue.com/fr

DENOMINATION DU MEDICAMENT BELLINA 0,03mg/ 2 mg, comprimé pelliculé **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un comprimé pelliculé contient : 0,030 mg Ethinylestradiol et 2,000 mg Acétate de chlormadinone **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Contraception hormonale orale. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Mode d'emploi des comprimés pelliculés : Un comprimé doit être pris chaque jour à peu près au même moment, (de préférence le soir) pendant 21 jours consécutifs, avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette. Les règles apparaissent dans les 2 à 4 jours suivant la prise du dernier comprimé. Après l'arrêt de 7 jours, le traitement est poursuivi en entamant la plaquette suivante de BELLINA, que les règles soient ou non terminées. Les comprimés doivent être sortis du blister en face du jour de la semaine indiquée sur la plaquette correspondant à la prise et doivent être avalés, éventuellement avec un peu d'eau. Les comprimés sont pris quotidiennement en suivant le sens des flèches. Modalités d'instauration du traitement : **Absence de contraception hormonale antérieure (au cours du mois précédent) :** La prise du premier comprimé doit commencer le premier jour du cycle naturel de la femme, c'est à dire le premier jour des règles. Si le comprimé est bien pris le premier jour des règles, l'efficacité contraceptive commence dès le premier jour de prise et est maintenue pendant l'arrêt de 7 jours. La prise du premier comprimé peut également commencer entre le 2ème et le 5ème jour des règles, que les règles aient cessé ou non. Dans ce cas, une méthode contraceptive mécanique complémentaire est nécessaire pendant les 7 premiers jours. Au-delà du 5ème jour du cycle, la femme doit attendre les prochaines règles pour démarrer la contraception sous BELLINA. **Relais d'une autre contraception hormonale :** *Relais d'un contraceptif hormonal combiné :* La femme doit prendre le premier comprimé de BELLINA le premier jour qui suit l'intervalle habituel sans comprimé, ou à la place du comprimé placebo du précédent contraceptif. *Relais d'un contraceptif par progestatif seul :* Le premier comprimé de BELLINA doit être pris le lendemain de l'arrêt de la pilule progestative. Durant les 7 premiers jours, une méthode de contraception mécanique complémentaire doit être utilisée. *Relais d'un contraceptif hormonal injectable ou un implant :* L'administration de BELLINA peut commencer le jour du retrait de l'implant, ou le jour prévu pour l'injection suivante s'il s'agit d'une forme injectable. Cependant, durant les 7 premiers jours, il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire. **Après une interruption de grossesse (fausse couche ou avortement) au cours du premier trimestre de grossesse :** Après une interruption de grossesse au cours du premier trimestre de grossesse, la prise de BELLINA peut commencer immédiatement. Dans ce cas, aucune méthode contraceptive complémentaire n'est nécessaire. **Après un accouchement ou une interruption de grossesse (fausse couche ou avortement) au cours du 2ème trimestre de grossesse :** Les femmes qui n'allaitent pas peuvent commencer la contraception entre 21 et 28 jours après l'accouchement. Dans ce cas, aucune méthode contraceptive mécanique complémentaire n'est nécessaire. Si la contraception débute au-delà de 28 jours après l'accouchement, une contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours est nécessaire. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence d'une grossesse ou d'attendre les premières règles avant de commencer la contraception. **Allaitement :** BELLINA ne doit pas être pris au cours de l'allaitement. **Après l'arrêt de BELLINA :** Après l'arrêt de BELLINA, le premier cycle peut être allongé d'environ 1 semaine. **Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés** Si l'oubli d'un comprimé est constaté **dans les 12 heures,** aucune autre méthode contraceptive n'est nécessaire. La femme doit prendre le comprimé oublié dès qu'elle constate cet oubli et prendre les comprimés suivants comme d'habitude. Si l'oubli est **supérieur à 12 heures,** l'efficacité de la contraception peut être réduite. Vous devez dans ce cas tenir compte des 2 règles de base suivantes pour choisir la conduite à tenir : 1. la prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours, 2. 7 jours de prises ininterrompues sont nécessaires pour obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Le dernier comprimé oublié devra être pris immédiatement, même si cela implique la prise de 2 comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Une contraception mécanique complémentaire (par exemple, préservatifs) est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants. Si les comprimés oubliés correspondent à la première semaine du cycle et si un rapport sexuel a eu lieu dans les 7 jours qui précèdent l'oubli des comprimés (incluant l'intervalle libre), il existe un risque de grossesse. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche de la fin de la plaquette. S'il reste sur la plaquette de BELLINA moins de 7 comprimés, la plaquette suivante doit être commencée dès la fin de la plaquette en cours, c'est à dire sans interruption de prise entre les plaquettes. Dans ce cas, les règles n'apparaîtront probablement que lors du cycle suivant : cependant quelques saignements pourront survenir pendant la prise de comprimés. Si, après la fin de la seconde plaquette, les règles n'apparaissent pas, un test de grossesse doit être effectué. **Conduite à tenir en cas de vomissement ou de diarrhées** Si des vomissements ou diarrhées se produisent dans les 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, il est possible que son absorption ne soit pas complète et que l'effet contraceptif ne soit plus assuré. Dans ce cas, se reporter au paragraphe ci-dessus « Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés »). La prise de BELLINA devra continuer. **Comment retarder les hémorragies de privation :** Pour retarder l'hémorragie de privation, la femme doit commencer une nouvelle plaquette sans intervalle libre de 7 jours. Ce décalage des règles peut être maintenu aussi longtemps que la femme le souhaite, jusqu'à la fin de la seconde plaquette. Pendant cette période, des spottings ou des saignements irréguliers peuvent survenir. La prise régulière de BELLINA est alors reprise après un intervalle libre de 7 jours. Pour décaler les hémorragies de privation à un autre jour de la semaine, la femme peut raccourcir l'intervalle libre du nombre de jours qu'elle souhaite. Plus l'intervalle est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation est important, avec l'éventualité de spottings et de saignements irréguliers. **CONTRE-INDICATIONS** Une contraception orale combinée (COC) ne devra pas être utilisée si la femme est atteinte de l'une des pathologies suivantes. BELLINA devra être interrompu immédiatement si l'un de ces troubles apparaît au cours de son utilisation :

* thromboses veineuses ou artérielles ou antécédents (par ex. thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, AVC accident vasculaire cérébral)
* prodromes ou premiers signes de thromboses, thrombophlébites ou symptômes emboliques (par ex. attaque ischémique, angine de poitrine)
* opérations chirurgicales planifiées (au moins 4 semaines à l'avance) et pendant la période d'immobilisation, par exemple après un accident (notamment plâtre)
* Diabète sucré avec complications vasculaires
* diabète déséquilibré
* hypertension artérielle non contrôlée ou augmentation significative et constante de la pression (valeurs constamment > 90/140 mm Hg)
* prédispositions héréditaires ou acquises à la thrombose veineuse ou artérielle telles que : résistance à la protéine C activée [APC], hyper-homocystéinémie, déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, anticorps anti-phospholipides (anticorps anti cardiolipine, anticoagulants lupiques)
* hépatite, ictère, anomalies de la fonction hépatique, tant que les tests fonctionnels hépatiques ne se sont pas normalisés
* prurit généralisé, cholestase, en particulier lors d'une précédente grossesse ou d'un traitement antérieur par œstrogènes
* maladie de Dubin-Johnson, maladie de Rotor, troubles du flux biliaire
* tumeurs hépatiques ou antécédents
* douleur épigastrique aiguë, hypertrophie du foie ou symptômes d'hémorragie intra-abdominale
* première apparition ou réapparition de porphyrie (les trois formes, en particulier la porphyrie acquise)
* tumeurs malignes hormono-dépendantes connues ou présumées (de l'utérus ou des seins)
* troubles graves du métabolisme lipidique
* pancréatite ou antécédent de pancréatite, si associée à une hypertriglycéridémie sévère
* symptômes primaires de maux de tête migraineux ou apparition plus fréquente de maux de tête exceptionnellement aigus : migraine accompagnée de troubles de la sensation, de la perception ou du mouvement (migraine accompagnée)
* troubles sensoriels aigus, notamment troubles de la vue ou de l'audition
* troubles moteurs (en particulier, parésie)
* crises d'épilepsie répétées
* dépression sévère
* antécédents d'otospongiose survenue au cours de grossesses précédentes
* aménorrhée inexpliquées
* hyperplasie endométriale
* saignements vaginaux d'origine inconnue
* hypersensibilité à l'un des composants actifs (acétate de chlormadinone, éthinylestradiol) ou aux excipients.

L'existence d'un ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose veineuse ou artérielle constitue une contre-indication. **EFFETS INDESIRABLES** a/ Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des études cliniques (> 20%) sont : saignements irréguliers au cours du cycle, spottings, céphalées et douleurs mammaires. Les saignements irréguliers diminuent habituellement avec la durée de la prise de BELLINA. b/ Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de BELLINA dans une étude clinique chez 1629 femmes. Fréquence des effets secondaires : Très fréquent ≥ 1/10, Fréquent (≥ 1/100, < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), Rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), Très rare (< 1/10 000). Affections du système immunitaire : Peu fréquent : hypersensibilité médicamenteuse y compris réactions allergiques cutanées. Affections psychiatriques : Fréquent : état dépressif, nervosité. Affections du système nerveux : fréquent : vertige, migraine (avec ou sans aggravation). Affections oculaires : Fréquent : troubles visuels. Rare : Conjonctivite, intolérance aux lentilles de contact. Affections de l'oreille et du labyrinthe : rare : perte brutale de l'audition, acouphènes. Affections vasculaires : rare : hypertension, hypotension, collapsus cardiovasculaire, varices, thromboses veineuses (voir paragraphe c/). Affections gastro-intestinales : Très fréquent : Nausées. Fréquent : Vomissements. Peu fréquent : douleur abdominale, ballonnements et diarrhées. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : fréquent : acné. Peu fréquent : Troubles de la pigmentation, chloasma, alopécie, sécheresse cutanée. Rare : Urticaire, eczéma, érythème, prurit, aggravation de psoriasis, hypertrichose. Très rare : érythème noueux. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Fréquent : Sensation de lourdeur. Peu fréquent : douleur dorsale, troubles musculaires. Affections des organes de reproduction et du sein : très fréquent : écoulement vaginal, dysménorrhée, aménorrhée. Fréquent : Douleurs abdominales basses. Peu fréquent : Galactorrhée, adéno-fibrome du sein, candidose vaginale. Rare : hypertrophie mammaire, vulvo-vaginite, ménorragie, syndrome prémenstruel. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent : irritabilité, fatigue, œdème, prise de poids. Peu fréquent : diminution de la libido, hyperhydrose. Rare : augmentation de l'appétit. Investigations : Fréquent : augmentation de la pression artérielle. Peu fréquent : dyslipidémie, incluant hypertriglycéridémie

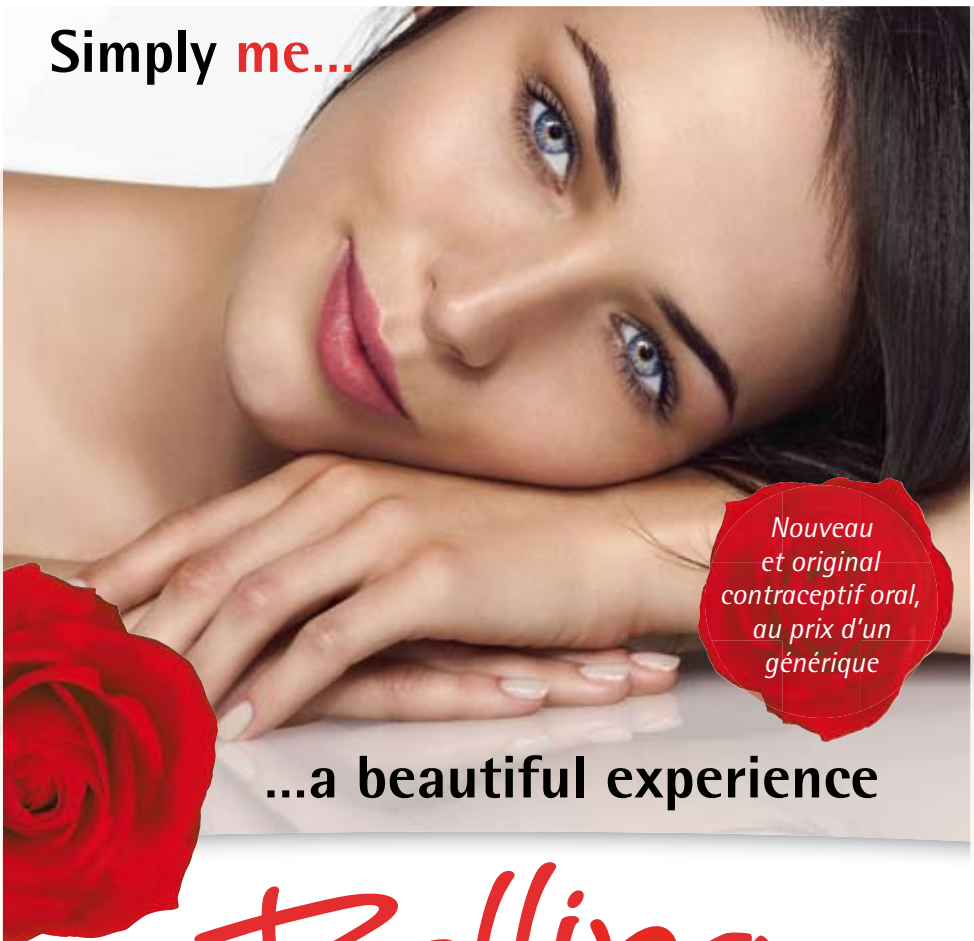
c/ les effets indésirables suivants ont aussi été rapportés chez des femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés (COC) contenant 0,03 mg d'éthinylestradiol et 2 mg d'acétate de chlormadinone :

- il est communément admis que l'utilisation des contraceptifs oraux combinés est associée à l'augmentation du risque thromboembolique veineux et artériel (par ex. thrombose veineuse, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde). Ce risque peut être également majoré par d'autres facteurs additionnels :
- une augmentation du risque de troubles de la voie biliaire principale a été rapportée dans plusieurs études lors de l'utilisation de COC au long cours :
- de rares cas de tumeurs hépatiques bénignes, et très rarement, malignes, ont été rapportés lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux et dans des cas isolés une hémorragie intra-abdominale menaçant le pronostic vital a été observée;
- aggravation de maladie inflammatoire chronique intestinale (maladie de Crohn, colite ulcérative :

Pour les autres effets secondaires tels que cancer du col de l'utérus ou du sein, voir rubrique Précautions. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Gedeon Richter Plc., Gyömr öi út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** 1685/09110001 **DELIVRANCE** Sur prescription médicale **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Mars 2011

3x21 PP 24,25€
6x21 PP 38,82€

Simply me...



...a beautiful experience

Bellina®

30µg éthinylestradiol + 2mg acétate de chlormadinone

Beauté visible pour la majorité de vos patientes[1,2]

1 Schramm G., Steffens D., A 12-monthevaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties; Contraception 2003, 67, 305-312

2 RCP Bellina®

77399/FR 02-2013

GEDEON RICHTER
serving women since 1901

Une rubrique de Evy Werber

On en parle

Du cœur, **des nerfs**

DVD, Amour, Michael Haneke, merci à Twin Pics.

Le DVD «Amour» de l'Autrichien Michael Haneke, le film de toutes les récompenses (Oscar, César, Golden Globe, European Award, Palme d'Or à Cannes). «La Soeur de l'Ombre» de Patricia MacDonald, la reine du polar psychologique. Le premier touche en plein cœur. Le second met nos nerfs à rude épreuve.

Pourquoi tout le monde déclare-t-il sa flamme à Amour ?

Parce que le scénario a un caractère universel et profondément humain. Parce qu'aussi, c'est une sacrée leçon de vie. Ces deux octogénaires là s'aiment, c'est une certitude. Mais quand Anna sort de l'hôpital et revient chez elle, paralysée d'un côté, suite à une petite attaque cérébrale, le quotidien du couple en est tout chamboulé. Comment ne pas être bouleversé par cette histoire d'amour mise à rude épreuve par l'humiliante déchéance physique et mentale ? Par ce quotidien qui vacille ? Lui vaillant, elle diminuée. Pourquoi infliger la maladie, la dégradation à l'autre, à la famille, questionne aussi le film.

Face à deux comédiens géants (Jean-Louis Trintignant et Emmanuelle Riva, l'héroïne d'*Hiroshima mon amour*), la caméra d'un maître du 7e art, Michael Haneke. Lui qui nous avait habitués à des films durs, traumatiques, soutenus par une mise en scène au cordeau (*Funny Games, La Pianiste, Le Ruban Blanc*), ajoute désormais à son implacable et martiale virtuosité, empathie et amour bien évidemment. C'est beau, fort, intime, filmé au plus près des corps qui souffrent, des souvenirs qui s'égrènent, du réconfort qu'on apporte à l'autre, de la complicité. Indispensable.

Patricia MacDonald, l'art de gratter le vernis des apparences

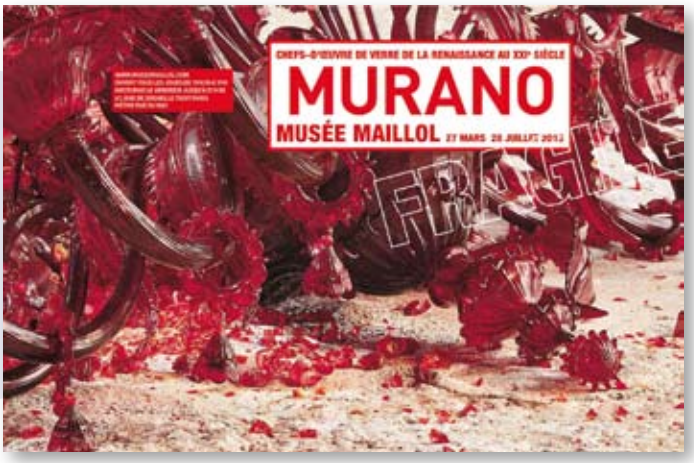
Alex, qui se croyait fille unique, découvre que sa mère a eu jadis un enfant mis en adoption... Une gamine aujourd'hui trentenaire, jetée en prison pour avoir tué la fille de sa famille adoptive, une chanteuse de country au faîte de sa gloire.

Patricia MacDonald (*Une nuit, sur la mer*) ne perd pas de temps. Prologue, rebondissement, faux coupable, secret inavoué, tout s'enchaîne à vive allure dans ce suspense familial, qui invite de manière fort classique à débusquer la vérité derrière les apparences. A conseiller aux vrais fans du genre. ■

Polar, La Sœur de l'Ombre, Patricia MacDonald, merci à Albin Michel.

Une rubrique de Evy Werber

On sort



Cinq rendez-vous **parisiens**

Il y a mille et une raisons de se rendre à Paris. En voici au moins cinq: cinq expositions incontournables qui vont rythmer les mois à venir.

Murano: c'est lumineux !

On oublie vite fait les vilains objets qui s'entassent dans les magasins de souvenirs de Murano pour se recentrer sur le savoir-faire des ateliers de verrerie. Sept siècles de création qui ont notamment séduit les Médicis, mais aussi Picasso qui s'est formé à Murano. Pour la première fois en France, une expo retrace la fabuleuse histoire du verre fabriqué sur cette charmante île vénitienne. Plus de 200 pièces pour un accrochage forcément lumineux !
Musée Maillol, jusqu'au 28 juillet, www.museemaillol.com

Keith Haring: définitivement politique

On a encore en tête ses centaines de 'Subway Drawings' dessinés sur les murs des métros newyorkais. Un style incomparable, des signes emblématiques, et des dessins porteurs de messages de justice sociale. Comment appréhender la nature politique de la démarche de l'Américain Keith Haring ? La réponse, complexe, en 250 œuvres réalisées sur toile, sur bâche ou dans le métro, par ce grand maître du Pop Art.
Musée d'Art moderne de la Ville de Paris et Centquatre, jusqu'au 18 août, www.mam.paris.fr, www.104.fr

© Keith Haring Foundation

Jardin des Tuileries: l'expo au grand air

Il y a 400 ans naissait André Le Nôtre, le plus célèbre des jardiniers-paysagistes français. C'est lui qui a dessiné pour Catherine de Médicis, un véritable jardin à l'italienne voué à des fêtes somptueuses: le jardin des Tuileries, aujourd'hui, le plus vaste et le plus ancien jardin public de Paris. L'expo-promenade propose de redécouvrir le paysage des Tuileries, et de s'extasier devant des broderies de buis et de fleurs. Ah, percer les secrets de l'art topiaire…
Jardin des Tuileries, du 30 mai au 30 septembre, www.louvre.fr

Chagall: il témoigne

Chagall meurt en 1985. Il aura traversé le XX[e] siècle, connu une révolution, deux guerres et l'exil. Autant d'expériences qui sont venues renouveler son approche artistique… 80 œuvres, dont certaines inédites, se donnent à voir à travers un parcours qui suit un déroulé chronologique. Pour autant de témoignages de son époque.
Musée du Luxembourg, Jusqu'au 21 juillet, www.museeduluxembourg.fr

L'ange du bizarre

Le romantisme noir ? Un vaste pan de la littérature et des arts plastiques qui, à partir des années 1760-1770, met en évidence l'angoisse d'un quotidien faussement rassurant. 200 œuvres, de Goya à Max Ernst, font ressurgir sorcières et démons, pour affirmer la soif créatrice de leurs auteurs face aux carcans de la bienséance bourgeoise. ■
Musée d'Orsay, jusqu'au 9 juin, www.musee-orsay.fr

MAI

Samedi 04/05 de 8h30 à 17h

Atelier Mondorf

Lieu: Domaine thermal de Mondorf
Thème(s):
- ORL en Médecine Générale, 2e Infiltration en pratique: genou, épaule, Les pièges en prescription, Scanner ou IRM ?, Le médecin généraliste face aux arthrites, Flatologie pour avancé(e)s, Prise en charge des insomnies, Les syncopes en médecine générale

Info: www.alformec.lu

Mercredi 08/05 de 13h à 14h

Pronostic neurologique

Lieu: Kannerklinik, 4 Rue Ernest Barblé, 1210 Luxembourg
Thème(s): Pronostic neurologique à partir des caractéristiques des mouvements des nouveau-nés
Orateur(s): Dr Antonio Gomes Levy
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

Lundi 13/05 à 19h

Les Conférences du Centre Hospitalier de l'Hôpital Kirchberg

Lieu: Auditoire de l'hôpital Kirchberg, 9 Rue Edward Steichen, 2540 Luxembourg
Thème(s): e.a. Les dimensions relationnelles du désir sexuel hypoactif et ses traitements/L'aspect hormonel du désir sexuel de la femme dans l'évolution du couple
Orateur(s): Dr Ph. Kempeneers, Dr C. Buicu, Mme A. Boclinville
Info: Secrétariat de direction: Valérie Duguet – 2468-2030
La conférence sera suivie d'un buffet dînatoire

Lundi 13/05 de 17h à 18h

Journées thématiques de la Clinique de l'Obésité 2013

Lieu: Centre Hospitalier de Luxembourg, Salle de réunion R1A, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Thème(s): Bilan psychiatrique dans l'obésité : à quoi ça sert ?
Orateur(s): Dr Pull, psychiatre
Inscription: siebenaller.vera@chl.lu ou 4411-7777
Info: www.chl.lu – conférences gratuites

Lundi 13/05 de 17h à 18h

Complications pneumologiques de la cirrhose

Lieu: CHL, Salle de staff (Unité 40), 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Thème(s): Complications pneumologiques de la cirrhose
Orateur(s): Dr G. Wirtz
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

Mardi 14/05 à 19h

Les Conférences du Service de Chirurgie orthopédique et traumatologique Groupe Ortholux HKB

Lieu: Amphithéâtre de l'hôpital Kirchberg
Thème(s): L'arthroscopie de la cheville
Organisation: Service de Chirurgie Orthopédique Traumatologique et Reconstructrice de l'Appareil Locomoteur
Orateur(s): Dr Ph. Wilmes
Info: Dr Pit Putzeys – 2468-4300
La conférence sera suivie d'un buffet dînatoire.

Mercredi 15/05 de 13h à 14h

Prise en charge des pneumonies en pédiatrie

Lieu: Kannerklinik, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Thème(s): Prise en charge des pneumonies en pédiatrie
Orateur(s): Dr A. Biver
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

Jeudi 16/05 de 15h à 16h

La chirurgie du rectum pour cancer

Lieu: Centre Hospitalier de Luxembourg, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Thème(s): Place de la laparoscopie et

PERNISO®
PCSO-524™
Découvrez Perniso, la nouvelle puissance oméga 3
Perniso est un complément alimentaire, à base de l'extrait lipidique PCSO-524 de la moule *Perna Canaliculus*.
- Composition unique : DHA, EPA, OTA et ETA
- Biodisponibilité et sécurité optimales
- Protection naturelle contre l'oxydation
- Exempt d'ingrédient artificiel, de lactose, levure, blé, gluten, protéines de crustacés.

1 capsule par jour
Boîtes 30 et 90 capsules
Ne se substitue pas à une alimentation variée et équilibrée et un mode de vie sain.

quelle technique
Orateur(s): Dr V. Poulain
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

Mercredi 22/05 de 13h à 14h

Le diabète inaugural

Lieu: Kannerklinik, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Thème(s): Le diabète inaugural
Orateur(s): Dr Ulrieke Schierloh
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

Jeudi 23, vendredi 24 et samedi 25/05

Colloque Médico-Sportif d'Eich

Lieu: D'Coque, 2, rue Léon Hengen, 1745 Luxembourg
Organisation: Centre de l'Appareil Locomoteur, de Médecine du Sport et de Prévention du CHL et le Laboratoire de Recherche en Médecine du Sport (LRMS) du CRP-Santé
Thème(s): Spormedica Congress
Topics: Exercise for primary and secondary prevention, for special populations, sports performance, sports injury prevention rehabilitation & return to play
Info: med.sport@chl.lu – www.sportmedica.lu

Jeudi 23/05 à 15h

La fistule anatomique dans la chirurgie supra-mésocolique

Lieu: Centre Hospitalier de Luxembourg, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Thème(s): Incidence, prévention et traitement
Orateur(s): Dr A. Sanchez
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

JUIN

Mercredi 5/06 de 13h à 14h

Syndrome d'hémolyse – urémie

Lieu: Kannerklinik, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Thème(s): Syndrome d'hémolyse – urémie
Orateur(s): Dr Laure Miltgen
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

Jeudi 6/06 à 15h

Indications du stent colorectal en 2013

Lieu: Centre Hospitalier de Luxembourg, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Orateur(s): Dr JS Azagra
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

Mercredi 12/06 de 13h à 14 h

Les formes graves de méningite

Lieu: Kannerklinik, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Thème(s): Les formes graves de méningite
Orateur(s): Dr Nathalie Marx
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

Symposium International de la Société Luxembourgeoise d'Andropause et de Ménopause

Vendredi 14 et samedi 15/06

avec la participation de la Belgium Menopause Society (BMS) l'Association d'Enseignement Post-Universitaire (AEPU) la Société Luxembourgeoise de Biologie de la Reproduction (SLBR)
Info: www.andropause.lu

EN PARTENARIAT AVEC:
Semper Luxembourg

Lundi 17/06 à 19h

Les Conférences du Centre Hospitalier de l'Hôpital Kirchberg

Lieu: Auditoire de l'hôpital Kirchberg, 9 Rue Edward Steichen, 2540 Luxembourg
Thème(s): Imagerie des urgences: quels examens utiles/inutiles ? Revue des recommandations de bonnes pratiques
Orateur(s): Dr A. Cordebar
Info: Secrétariat de direction: Valérie Duguet – 2468-2030
La conférence sera suivie d'un buffet dînatoire

Mercredi 19/06 de 13h à 14h

Douleurs dorsales aux urgences pédiatriques

Lieu: Kannerklinik, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg
Thème(s): Douleurs dorsales aux urgences pédiatriques
Orateur(s): Dr Ulli Lussem
Info: www.sante.public.lu - chl@chl.lu

CETTE RUBRIQUE EST LA VÔTRE

Cette rubrique est ouverte aux réunions médicales organisées au Grand-Duché et/ou par des organisateurs luxembourgeois. Vous avez un événement, un symposium ou une conférence à annoncer ? Envoyez toutes les informations sans plus attendre à Françoise.
agenda@dsb.lu

Medi Quality www.mediquality.net
Nouveau: l'agenda Semper sur www.mediquality.lu

FÊTES DE PÂQUES AU LUXEMBOURG

Prix public 14 gélules : 8,94 €
Prix public 56 gélules : 17,00 €

MUCODOX®
erdostéine
MUCOACTIVE TETRADYNAMIC

"Erdosteine provided a double chance of treatment success compared with placebo and other mucolytics"

Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2010, 23:135-144

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT MUCODOX 300 mg gélules. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** La substance active est l'erdostéine. Elle est présente à raison de 300 mg par gélule. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** MUCODOX se présente sous forme de gélule opaque à corps jaune et tête verte, contenant une poudre blanche. **4. DONNÉES CLINIQUES** 4.1. Indications thérapeutiques Traitement des troubles de l'hypersécrétion bronchique, notamment lors des états d'encombrement des voies respiratoires de l'adulte survenant au cours des broncho-pneumopathies chroniques obstructives. 4.2. Posologie et mode d'administration Posologie Adultes et enfants de plus de 15 ans : 1 gélule à prendre matin et soir avec un verre d'eau. Mode d'administration La durée du traitement sera adaptée à la situation clinique mais ne dépassera pas 6 mois vu l'absence d'information en matière de tolérance-efficacité pour des périodes d'administration plus longues. 4.3. Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Vu le manque de données cliniques, il est déconseillé d'utiliser MUCODOX dans les cas suivants : - chez les enfants de moins de 15 ans ; - chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min) ; - chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 15 ans, ni en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale grave (voir 4.3 Contre-indications). Si le patient ne peut expectorer, les voies respiratoires seront dégagées par drainage postural ou par aspiration, si nécessaire. 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Il n'a pas été mise en évidence d'interaction médicamenteuse entre l'erdostéine et l'érythromycine ni la théophylline. 4.6. Fécondité, grossesse et allaitement En l'absence de données cliniques humaines et bien qu'aucun effet embryotoxique ou tératogène n'ait été mis en évidence chez l'animal, MUCODOX est déconseillé en cas de grossesse et d'allaitement, par mesure de prudence. 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines L'erdostéine n'influence pas la conduite d'un véhicule ni l'utilisation de machines. 4.8. Effets indésirables La fréquence des effets indésirables est dose-dépendante. Affections du système nerveux : céphalées, vertiges. Affections gastro-intestinales : gastralgies, nausées. 4.9. Surdosage Aucun cas de surdosage n'a été observé à ce jour. A fortes doses (au-delà de 900 mg/jour), des troubles digestifs peuvent survenir (gastralgies, nausées). Le traitement sera symptomatique. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : mucolytique, code ATC : R05CB15. L'erdostéine est un agent mucomodificateur, de type mucolytique. In active par elle-même, elle génère trois métabolites responsables de l'action fluidifiante grâce à leurs fonctions thiols libres. Ces groupements thiols libres rompent les ponts disulfures assurant les liaisons intra et intermoléculaires des différents composants des sécrétions bronchiques (protidiques, glycoprotidiques, lipidiques). Ce clivage entraîne une diminution de l'hyperviscosité du mucus bronchique qui s'accompagne d'une réduction du volume de l'expectoration, de la toux et de la difficulté à expectorer. L'erdostéine augmente également le transport muco-ciliaire. L'erdostéine exerce un effet de protection du polynucléaire neutrophile contre la diminution de son activité chémotactique due au tabac. L'absence de groupement thiol libre avant métabolisation permet d'éviter toute action délétère de l'erdostéine sur la muqueuse gastrique. 5.2. Propriétés pharmacocinétiques L'erdostéine est une pro-drogue et est inactive par elle-même. L'administration de doses réitérées ne modifie pas la cinétique de l'erdostéine, en particulier aucune accumulation ni induction enzymatique n'est observée. Absorption Après administration d'une dose orale unique de 900 mg, l'erdostéine est rapidement absorbée, la concentration maximale de 1,3 µg/ml étant obtenue après 1,2 h. L'alimentation retarde légèrement les pics d'erdostéine et de ses métabolites sans affecter les concentrations plasmatiques maximales ni l'aire sous la courbe. Distribution/Biotransformation Par transformation hépatique, l'erdostéine libère trois métabolites à groupements thiols libres. Elle est retrouvée dans le plasma essentiellement sous forme de ces trois métabolites actifs : la N-thiodiglycolylhomocystéine (métabolite I), la N-acétylhomocystéine (métabolite II), et l'homocystéine (métabolite III), la forme inchangée étant quantitativement peu importante. Les Tmax sont respectivement 1,48 h pour le métabolite I et 3,1 h pour les métabolites II et III. Les aires sous la courbe, exprimées en µmol/l.h, sont en moyenne de 14 pour l'erdostéine, 45 pour le métabolite I, 292 pour le métabolite II et 152 pour le métabolite III. Elimination La demi-vie d'élimination de l'erdostéine est de 1,4 h, celle des métabolites I et II respectivement de 1,62 et 2,15 h. Les trois métabolites sont éliminés par voie rénale. Pharmacocinétique chez certains patients La pharmacocinétique de l'erdostéine n'est pas influencée par l'âge, par une insuffisance rénale chez le patient âgé (clairance à la créatinine comprise entre 25 et 40 ml/min) ni par une bronchite chronique. Chez les patients âgés présentant une insuffisance hépatique modérée, la cinétique de l'erdostéine montre une légère augmentation, non significative, de la demi-vie, du pic plasmatique et de l'aire sous la courbe. On note également une légère augmentation des aires sous la courbe des métabolites I et II. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée avec la théophylline. 5.3. Données de sécurité précliniques Données non fournies. **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES** 6.1. Liste des excipients Contenu de la gélule : Stéarate de magnésium Cellulose microcristalline Povidone. Gélule elle-même Gélatine Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer jaune (E172) Indigotine (E132). 6.2. Incompatibilités Sans objet. 6.3. Durée de conservation 5 ans. 6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, dans l'emballage d'origine. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Boîtes de 14 et 56 gélules sous plaquettes thermoformées de 14 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. 6.6. Précautions particulières d'élimination Pas d'exigences particulières. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Madaus Pharma s.a. Rue des Trois Arbres, 16 1180 Bruxelles **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE180205 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION.** Date de première autorisation : 23/01/1997. Date de renouvellement de l'autorisation : 17/09/2010. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 09/2010. DATE D'APPROBATION DU TEXTE : 03/2012. Délivrance libre.

MADAUS
Rottapharm-Madaus Group

Mars 2013

DENOMINATION DU MEDICAMENT: Xarelto 10 mg comprimés pelliculés, Xarelto 15 mg comprimé pelliculé, Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**:Chaque comprimé pelliculé contient: *Xarelto 10 mg :* 10 mg de rivaroxaban et 27,9 mg de lactose monohydraté ; *Xarelto 15 mg :* 15 mg de rivaroxaban et 25,4 mg de lactose monohydraté ; *Xarelto 20 mg :* 20 mg de rivaroxaban et 22,9 mg de lactose monohydraté.Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE**: comprimé pelliculé (comprimé). *Xarelto 10 mg*: comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. *Xarelto 15 mg*: comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. *Xarelto 20 mg*: comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **DONNEES CLINIQUES**: **Indications thérapeutiques**: *Xarelto 10 mg*: prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). *Xarelto 15 et 20 mg*: prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que :insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires(EP) et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable). **Posologie et mode d'administration**: *Posologie Xarelto 10 mg*: la dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. *Posologie Xarelto 15 et 20 mg*: *Prévention des AVC et des embolies systémiques*: la dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. *Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP*: la dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP. Posologie jours 1-21: 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg); posologie jour 22 et suivants: 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg)). La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (Jour 22 et suivants), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. *Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto*: chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto peut être instauré une fois que l'INR est ≤ 3,0. Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récidives: Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto peut être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. *Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)*: il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré au moins 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR peuvent être obtenues 24 heures au moins après la dernière dose de Xarelto. *Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto*: chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, le traitement par Xarelto doit être débuté 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral (HBPM, par ex.) ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée en intraveineuse, par ex.). *Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux*: la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. *Populations particulières*: *Insuffisance rénale: Xarelto 10 mg*: aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. *Xarelto 15 et 20 mg*: aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes: - Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour. - Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. *Insuffisance hépatique*: l'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. *Personnes âgées, poids et sexe*: aucun ajustement posologique. *Population pédiatrique*: la sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. *Mode d'administration*: voie orale. Xarelto 10 mg: Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas. Xarelto 15 et 20 mg: Les comprimés doivent être pris au cours des repas. *Contre-indications*: Xarelto 10 mg: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients; saignement évolutif cliniquement significatif; atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C; grossesse et allaitement. Xarelto 15 et 20 mg: hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ; saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie à risque significatif de saignement majeur, telle qu'un ulcère gastrointestinal en cours ou récent, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, apixaban, dabigatran, etc) sauf en cas de relais par Xarelto ou inversement ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. ; atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif ,y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. ; grossesse et allaitement. *Effets indésirables*: *XARELTO 10 mg*: *Résumé du profil de sécurité:* la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans le cadre de huit études de phase III portant sur 16 041 patients exposés au rivaroxaban (au moins une dose). *Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou (*6097 patients*)*: dose quotidienne maximale 10 mg, durée maximale du traitement 39 jours. *Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récidives sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) (2194 patients) :* dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1–21), 20 mg (jour 22 et suivants); durée maximale du traitement 21 mois. *Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (7750 patients):* dose quotidienne maximale 20 mg, durée maximale du traitement 41 mois. Au total, des évènements indésirables ont été rapportés chez environ 73 % des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des évènements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 24 % des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus chez environ 6,8 % des patients et une anémie chez environ 5,9 % des patients. Parmi les patients traités pour une TVP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 22,7 % des patients et une anémie chez environ 1,8 % des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés à un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Ensemble des effets indésirables survenus au cours du traitement chez les patients des études de phase III (prévention des évènements thromboemboliques veineux [ETEV] chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou [VTE-P], traitement de la TVP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP [DVT-T] et prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire [SPAF]) Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées ci-dessous par classe de systèmes d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent : ≥ 1/100 à <1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 à < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000 à < 1/1 000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. *Affections hématologiques et du système lymphatique*: anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant)(fréquent), thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire)[A] (peu fréquent). *Affections du système immunitaire*: réaction allergique, dermite allergique (peu fréquent). *Affections du système nerveux*: vertiges, céphalées, syncopes (fréquent), hémorragie cérébrale et intracrânienne (peu fréquent) *Affections oculaires* : hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent) *Affections cardiaques*: tachycardie (fréquent). *Affections vasculaires*: **hypotension, hématomes (fréquent);** formation d'un pseudo-anévrysme suite à une intervention percutanée* (fréquence indéterminée). Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: épistaxis (fréquent), hémoptysie (peu fréquent). *Affections gastro-intestinales*: Hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont gingivorragie et rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation[A], diarrhée, vomissement[A] (fréquent); Sécheresse buccale (peu fréquent). *Affections hépatobiliaires*: anomalie de la fonction hépatique (peu fréquent), ictère (rare). *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*: prurit (dont rares cas de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose (fréquent); urticaire, hémorragie cutanée et sous-cutanée (peu fréquent). *Affections musculo-squelettiques et systémiques*: douleur des extrémités[A] (fréquent); Hémathrose (peu fréquent); Hémorragie musculaire (rare); syndrome des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). *Affections du rein et des voies urinaires*: Hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie[B]) (fréquent); insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)[A] (peu fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée). *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*: fièvre[A], œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); Sensation d'inconfort (incluant malaise), oedème localisé[A] (peu fréquent). *Investigations*: élévation des transaminases (fréquent); élévation de la bilirubine, élévation des phosphatase alcalines sanguines[A], élévation de la LDH[A], de la lipase[A], de l'amylase[A], des γ-GT[A] (peu fréquent). Élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT) (rare) *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures*: Hémorragie consécutive à la procédure (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion, suintement au niveau de la plaie[A] (fréquent). A : effets observés dans l'étude VTE-P après chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs. B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans les études DVT-T I *) Ces réactions se sont produites dans des études cliniques autres que les études de phase III chez des patients soumis à des interventions chirurgicales orthopédiques majeures des membres inférieurs, des patients traités pour une TVP et en prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP, ou des patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques. *XARELTO 15 et 20 mg*: *Résumé du profil de sécurité*: la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans onze études de phase III incluant 32625 patients exposés au rivaroxaban (au moins une dose). *Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou (*6097 patients*)*: dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aigüe (3997 patients); Dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). *Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récidives (4556 patients) :* dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1–21), 20 mg (jour 22 et suivants) (durée maximale du traitement 21 mois). *Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (7750 patients):* dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). Prévention des décès d'origine cardiovasculaire et des infarctus du myocarde suite à un syndrome coronarien aigu (SCA)(10225 patients); Dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement en plus de ASA ou ASA associé au clopidogrel ou ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois) Au total, des évènements indésirables ont été rapportés chez environ 67% des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des évènements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22% des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aigüe, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6% des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1% des patients respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2% des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des décès d'origine cardiovasculaire et des infarctus du myocarde après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patients-années. *Ensemble des effets indésirables survenus au cours du traitement chez les patients dans études de phase III* (les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: fréquent (≥ 1/100, <1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données) : *Affections hématologiques et du système lymphatique*: anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent); thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire)[A] (peu fréquent). *Affections du système immunitaire*: réaction allergique, dermite allergique (peu fréquent). *Affections du système nerveux*: vertiges, céphalées (fréquent); hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope (peu fréquent). *Affections oculaires*: hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). *Affections cardiaques*: tachycardie (peu fréquent). *Affections vasculaires*: hypotension, hématomes (fréquent). *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*: epistaxis; hémoptysie (fréquent). *Affections gastro-intestinales*: Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation[A], diarrhée, vomissements[A] (fréquent); sécheresse buccale (peu fréquent). *Affections hépatobiliaires*: anomalie de la fonction hépatique (peu fréquent); ictère (rare). *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*: prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, , hémorragie cutanée et sous-cutanée, ecchymose (fréquent); urticaire (peu fréquent) *Affections musculo-squelettiques et systémiques*: douleur des extrémités[A] (fréquent); hémarthrose (peu fréquent); hémorragie musculaire (rare); syndrome des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). *Affections du rein et des voies urinaires*: hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie[B]); insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)[A] (fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée). *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*: fièvre[A], œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); sensation d'inconfort (incluant malaise) (peu fréquent), œdème localisé[A] (rare). *Investigations*: élévation des transaminases (fréquent); élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines[A], élévation de la LDH[A], de la lipase[A], de l'amylase[A], des Γ-GTA (peu fréquent); élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT) (rare). *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures*: hémorragie consécutive à la procédure (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion; suintement au niveau de la plaie[A] (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire[C] (rare). A : effets observés dans la prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des décès d'origine cardiovasculaire et des infarctus du myocarde après un SCA (suite à une intervention percutanée). Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg: *Description de certains effets indésirables*: en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement apparent ou non au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie par saignement. Les signes, les symptômes et le niveau de gravité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de vertiges, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, le risque hémorragique doit être évalué chez tout patient sous anticoagulant. **DELIVRANCE**: sur ordonnance médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**: Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**: Xarelto 10 mg: EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022; Xarelto 15 mg: EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023; Xarelto 20 mg: EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**: 30 Septembre 2008. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**:10 mg: 10/2012; 15-20 mg: 11/2012. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament *http://www.ema.europa.eu/*.

10 mg 10 comp: € 47,46
10 mg 30 comp: € 104,27
15 mg 28 comp: € 92,29
15 mg 98 comp: € 242,59
15 mg 42 comp: € 121,96
20 mg 28 comp: € 92,29
20 mg 98 comp: € 242,59

L.BE.03.2013.1240

150 Years
Science For A Better Life

Cher Professeur, Cher docteur

Avant tout, nous tenons à vous remercier de la confiance que vous placez en **Xarelto®**, le premier anti-Xa par voie orale. A l'heure actuelle, le **Xarelto®** 10 mg, 15mg et 20mg sont déjà enregistrés pour la prévention et le traitement de vos patients dans les indications suivantes :

- **Prévention** des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).
- **Prévention** des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.
- **Traitement** des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et **prévention** des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.

Afin d'optimaliser la bonne utilisation du **Xarelto®**, nous vous transmettons ci-dessous quelques points pratiques pour chacune des indications.

Indication	**Dosage**			**Remboursement**
Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).	**Arthroplastie de la hanche**	**Arthroplastie du genou**		Conformément à l'article 105 des Statuts de CNS, **" la prise en charge des médicaments est soumise à la condition que ceux-ci soient prescrits, délivrés et administrés en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit tel que celui-ci a été approuvé lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)."**
	Un comprimé de 10 mg une fois par jour pendant 5 semaines	Un comprimé de 10 mg une fois par jour pendant 2 semaines		
Indication	**Dosage**			
Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque	Fonction rénale normale et insuffisance rénale légère (clairance de créatinine 50-80 ml/min)	20 mg une fois par jour		
	Insuffisance rénale modérée (clairance de créatinine 30-49 ml/min) ou sévère (clairance de créatinine 15-29 ml/min)	15 mg une fois par jour		
	Insuffisance rénale très sévère (clairance de créatinine < 15 ml/min)	Non recommandé		
Indication	**Dosage**	**Jour 1-21**	**Après 21 jours**	
Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte	Fonction rénale normale et insuffisance rénale légère (clairance de créatinine 50-80 ml/min)	15 mg deux fois par jour	20 mg une fois par jour	
	Insuffisance rénale modérée (clairance de créatinine 30-49 ml/min) ou sévère (clairance de créatinine 15-29 ml/min)	15 mg deux fois par jour	20 mg une fois par jour*	
	Insuffisance rénale très sévère (clairance de créatinine < 15 ml/min)	Non recommandé		

* Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP.

Nous espérons vous avoir apporté un complément d'information. N'hésitez pas à consulter le guide du prescripteur ainsi que la notice scientifique pour tout renseignement complémentaire.
Nous restons à votre disposition pour toute question via l'adresse suivante : questions@xarelto.be ou via téléphone au numéro : 8002 44 23

Recevez nos meilleures salutations.

Bayer s.a.-n.v.

Christel Eeckhout
Head of Marketing GM

H. Vangenechten
Group Product Manager Xarelto

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT SPIRIVA® 18 microgrammes poudre pour inhalation en gélule **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient 22,5 microgrammes de bromure de tiotropium monohydraté équivalant à 18 microgrammes de tiotropium. La dose délivrée (c'est-à-dire la quantité de produit sortant de l'embout buccal du dispositif HandiHaler) est de 10 microgrammes de tiotropium. **FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre pour inhalation en gélule. Gélules vert clair, avec impression du code du produit TL 01 et du logo de la firme à l'extérieur des gélules. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Le tiotropium est un bronchodilatateur indiqué comme traitement d'entretien pour soulager les symptômes des patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION Posologie** Ce médicament est destiné uniquement à la voie inhalée. La posologie recommandée de bromure de tiotropium est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour, à la même heure, à l'aide du dispositif HandiHaler. La dose recommandée ne doit pas être dépassée. Les gélules de bromure de tiotropium ne doivent pas être avalées. Le bromure de tiotropium doit uniquement être inhalé à l'aide du dispositif HandiHaler. **Populations particulières** Le bromure de tiotropium peut être utilisé chez les sujets âgés à la dose recommandée. Chez les patients atteints d'insuffi sance rénale, le bromure de tiotropium peut être utilisé à la dose recommandée. En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/ min) voir rubriques 4.4. et 5.2. du "Résumé des Caractéristiques du Produit". Le bromure de tiotropium peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffi sance hépatique. **Population pédiatrique** L'utilisation dans la population pédiatrique (moins de 18 ans) n'est pas justifiée dans l'indication mentionnée dans la rubrique "Indications thérapeutiques". **Mode d'administration** Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra éduquer le patient au bon usage du dispositif. Instructions pour la manipulation et l'utilisation: voir le "Résumé des Caractéristiques du Produit". **CONTRE-INDICATIONS** Le bromure de tiotropium sous forme de poudre pour inhalation est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au bromure de tiotropium, à l'atropine ou à ses dérivés, c'est-à-dire l'ipratropium ou l'oxitropium, ou au lactose monohydraté (excipient qui contient des protéines de lait). **EFFETS INDÉSIRABLES Résumé du profil de sécurité:** un grand nombre des événements indésirables mentionnés peuvent être attribués à l'action anticholinergique de SPIRIVA. Tableau résumé des effets indésirables: les fréquences attribuées aux effets indésirables dont la liste figure ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence bruts des réactions médicamenteuses indésirables (c'est-à-dire des événements attribués au tiotropium) observées dans le groupe du tiotropium (9.647 patients) et survenues au cours de 28 études cliniques groupées, contrôlées versus placebo, pendant des périodes de traitement comprises entre quatre semaines et 4 ans. la fréquence est défi nie selon la convention en matière de fréquence comme suit: très fréquent (> 1/10); fréquent (> 1/100 à < 1/10); peu fréquent (> 1/1.000 à < 1/100);

rare (> 1/10.000 à < 1/1.000); très rare (< 1/10.000); non déterminée (ne peut être estimée sur la base des données cliniques disponibles). Système classe organe / terme MedDRA recommandé Fréquence Troubles du métabolisme et de la nutrition: Déshydratation: Non déterminée - Affections du système nerveux: Etourdissements: Peu fréquents - Céphalées: Peu fréquentes - troubles du goût: Peu fréquents - Insomnie: Rare - Affections oculaires: Vision trouble: Peu fréquente - Glaucome: Rare - Augmentation de la pression intraoculaire: Rare - Affections cardiaques: Fibrillation auriculaire: Peu fréquente - Tachycardie supraventriculaire: Rare - Tachycardie: Rare - Palpitations: Rare - Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Pharyngite: Peu fréquente - dysphonie: Peu fréquente - Toux: Peu fréquente - Bronchospasme: Rare - Epistaxis: Rare - Laryngite: Rare - Sinusite: Rare - Affections gastro-intestinales: Sécheresse buccale: Fréquente - Reflux gastro-oesophagien: Peu fréquent - Constipation: Peu fréquente - Candidose oropharyngée: Peu fréquente - obstruction intestinale, y compris iléus paralytique: Rare - Gingivite: Rare - Glossite: Rare - dysphagie: Rare - Stomatite: Rare - Nausée: Rare - Caries dentaires: Non déterminée - Affections de la peau et du tissu sous-cutané, affections du système immunitaire: Eruption cutanée: Peu fréquente - urticaire: Rare - Prurit: Rare - Hypersensibilité (y compris réactions d'hypersensibilité immédiate): Rare - oedème de Quincke: Rare - Infection de la peau, ulcère de la peau: Non déterminée - Sécheresse de la peau: Non déterminée - Affections musculo-squelettiques et systémiques: Gonflement articulaire: Non déterminée - Affections du rein et des voies urinaires: Dysurie: Peu fréquente - Rétention urinaire: Peu fréquente - Infection du tractus urinaire: Rare **Description d'effets indésirables sélectionnés** Dans les essais cliniques contrôlés, les effets indésirables fréquemment observés ont été des effets indésirables de type anticholinergique comme la sécheresse buccale qui est survenue chez approximativement 4% des patients. dans 28 essais cliniques, la sécheresse buccale a été à l'origine de 18 arrêts de traitement parmi les 9.647 patients traités par le tiotropium (soit 0,2% des patients traités). Les effets indésirables graves généralement attribués aux effets anticholinergiques comprennent le glaucome, la constipation et l'obstruction intestinale, y compris l'iléus paralytique, ainsi que la rétention urinaire. **Autres populations particulières** l'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge. **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Straße 173 d-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 4 Be236047 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 11/2012 **REPRESENTANT LOCAL** Boehringer Ingelheim Avenue Ariane 16 1200 Bruxelles **EDITEUR RESPONSABLE:** M. Connolly, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles. BIBE 13-04-187

Boehringer Ingelheim

Ce matériel promotionnel est seulement d'application pour le Spiriva® HandiHaler®

SPIRIVA® (tiotropium)